

Universidad Médica de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez
Escuela Nacional de Salud Pública

Reacciones adversas del factor de transferencia y
características de su prescripción. La Habana, 2001-2010

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

María Aida Cruz Barrios

La Habana, 2014

Universidad Médica de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez
Escuela Nacional de Salud Pública

Reacciones adversas del factor de transferencia y características de su
prescripción. La Habana, 2001-2010

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autora. MSc. María Aida Cruz Barrios

Tutores: Dr. Pedro López Saura, Dr.C. Biológicas

Dra. María del Carmen Pría Barros, Dr.C. de la Salud

La Habana, 2014

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por el tiempo que no hemos compartido.

Al Dr. Juan Antonio Furones Mourelle, por haberme vinculado a la investigación en Farmacoepidemiología y su apoyo en todos estos años.

A mis tutores Dr.C. Pedro López Saura y Dra. C. María del Carmen Pría Barros, por todo lo aprendido.

A la red de Farmacoepidemiología en La Habana, sin cuya labor este trabajo no se hubiera realizado y a los médicos que colaboraron con la obtención de la información.

A todos los que me ayudaron en la presentación de este documento, muchas gracias.

DEDICATORIA

A Blanquita

SÍNTESIS

Introducción. No se conoce si el factor de transferencia provoca reacciones adversas, ni cómo se prescribe en las condiciones de la práctica médica habitual.

Objetivos. Identificar reacciones adversas del factor de transferencia y caracterizar su prescripción.

Método. Estudio observacional descriptivo, prospectivo, de farmacovigilancia activa. Se observaron 425 pacientes expuestos al fármaco en 11 hospitales de La Habana, entre los años 2001 y 2004; en el año 2010 se realizó de forma retrospectiva. Como variables principales se registraron eventos y reacciones adversas durante y después el tratamiento, gravedad; motivo de prescripción, pauta de tratamiento. La información la obtuvo el médico de asistencia y los farmacoepidemiólogos.

Resultados. Durante el tratamiento 16,8 de cada 100 pacientes (IC 95 %12,9-20,7) presentaron reacciones adversas, la más frecuente fue fiebre; después del tratamiento el riesgo fue inferior (1,8; 0,6-4,1). Todas fueron leves. A largo plazo no se identificaron reacciones adversas. Se prescribió en indicaciones no aprobadas (10,8 %; 7,8-13,9) y en pautas no recomendadas (29,4 %; 25,0-33,9). El análisis beneficio-riesgo favoreció al beneficio (Factor de Bayes=2,3).

Conclusiones. El factor de transferencia provocó pocas reacciones adversas; su vigilancia debe continuar mientras permanezca en el mercado farmacéutico cubano. Su prescripción inadecuada requiere medidas de intervención para su solución.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. FACTOR DE TRANSFERENCIA.....	10
I.1 Obtención y mecanismo de acción.....	10
I.2 Indicaciones y esquemas de tratamiento.....	12
I.3 Reacciones adversas.....	14
I.4 Factor de transferencia de producción nacional.....	15
CAPÍTULO II. VIGILANCIA DEL USO DE LOS MEDICAMENTOS.....	18
II.1 Reacciones adversas a los medicamentos.....	18
II.2 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.....	19
II.3 La seguridad de los medicamentos.....	22
II.4 Farmacovigilancia.....	24
II.4.1 Necesidad de la farmacovigilancia.....	26
II.4.2 Procedimientos en farmacovigilancia.....	27
II.4.3 Sistema cubano de farmacovigilancia.....	30
II.5 Los Estudios de Utilización de Medicamentos.....	32
CAPÍTULO III. MÉTODO.....	35
III.1 Diseño.....	35
III.2 Técnicas y procedimientos.....	40
III.3 Consideraciones éticas.....	45
III.4 Limitaciones.....	46
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
IV.1 Reacciones adversas del factor de transferencia.....	47
IV.1.1 Eventos y reacciones adversas durante el tratamiento.....	48
IV.1.2 Eventos y reacciones adversas después del tratamiento.....	65
IV.1.3 Eventos y reacciones adversas a largo plazo.....	69
IV.2 Características de la prescripción de factor de transferencia.....	73
IV.2.1 Análisis beneficio-riesgo.....	90
CONCLUSIONES.....	94
RECOMENDACIONES.....	95
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
ANEXOS.....	116

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son hoy el principal recurso para el mantenimiento de la salud, permiten al hombre alcanzar avances significativos en su desarrollo y bienestar; pero a la vez que controlan o erradican una enfermedad, pueden provocar reacciones adversas. ^(1,2)

Reacción adversa a un medicamento (RAM), según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una reacción nociva y no deseada que se produce con la administración de un medicamento, a las dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar una función biológica. ⁽²⁾ Sin embargo, esta definición no implica una relación de imputabilidad entre el uso del medicamento y la aparición de la reacción. Hoy RAM se considera “una reacción nociva y no deseada atribuida a la administración de un medicamento...”, y se utiliza la definición de la OMS para la categoría evento adverso, donde no está implícita necesariamente una relación causal. ⁽³⁾ Los términos reacción adversa, efecto adverso y efecto indeseable son sinónimos.

Las RAM representan un problema de la Salud Pública, tienen importancia mundial al estar asociadas a una elevada morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de los tratamientos, así como también a un elevado costo médico. Se ubican dentro de las seis primeras causas de muerte en algunos países. ^(1,2,4)

Cuando un medicamento se introduce en el mercado farmacéutico, sólo se conoce su eficacia y las RAM que puede provocar a corto plazo, en un pequeño número de personas seleccionadas. Los ensayos clínicos realizados hasta entonces no incluyen a pacientes con otras enfermedades diferentes al objeto de estudio o que reciben otros tratamientos y suelen excluir a niños, ancianos y mujeres embarazadas. Un gran número de RAM y sus factores de riesgo no se conocen hasta años después de su comercialización. ^(1,2,4)

Por eso los medicamentos deben vigilarse durante todo el tiempo que estén en el mercado, pues se dispone de escasa información sobre sus efectos, beneficiosos y perjudiciales, en las condiciones reales de la práctica médica. Esta información la necesitan los actores de la ruta del medicamento: fabricantes y la autoridad reguladora para justificar la comercialización, los médicos para prescribir con calidad y los pacientes para aceptar y seguir el tratamiento.

La Farmacoepidemiología es la rama de la Salud Pública que aplica los conocimientos, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos y los usos de los medicamentos en las poblaciones. Se desarrolla después que éstos se registran para su comercialización y durante todo el tiempo que permanezcan en el mercado, periodo denominado fase IV. ⁽¹⁾

La farmacovigilancia es una de sus estrategias principales. Se ocupa de identificar y valorar las consecuencias del uso de los medicamentos en la población o en subgrupos de pacientes, pero sobre todo de las RAM que provocan. ^(5,6) Esta actividad se inició en Europa a finales de los años 60 del siglo pasado como consecuencia de la epidemia de focomelia provocada por la talidomida. ⁽²⁾ En Cuba se implementó en 1976 y en la actualidad es dirigida por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV), en la Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas, del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). ⁽⁷⁾

El procedimiento más utilizado para la detección de RAM, es la notificación espontánea que emiten los profesionales sanitarios cuando la sospechan. En los centros de farmacovigilancia se analiza si la sospecha de RAM se atribuye o no al medicamento y la clasifican como definitiva, probable, posible o no relacionada con el fármaco, aunque algunas sospechas no lo permiten porque se requiere más información. ⁽⁷⁻¹⁰⁾ Mientras más se notifiquen se dispondrá de mayor evidencia para el análisis de imputabilidad. Sin embargo, existe infranotificación. ⁽¹⁰⁻

12) No siempre los profesionales reconocen una RAM o deciden notificarla. De ahí que se empleen otros procedimientos propios de la farmacovigilancia para suplir esa limitación, como la búsqueda activa de RAM, que consiste en la recolección de eventos adversos de manera sistemática y detallada en grupos definidos de la población. ⁽⁸⁾

Por su parte, se conoce que a menudo las RAM son causadas por prescripciones poco meditadas y no individualizadas, más que por las características de los fármacos. ⁽¹³⁾ Si no se examina cómo se utilizan los medicamentos en la práctica clínica es difícil proteger a los usuarios, por lo que se debe prestar atención a los patrones de uso.

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son otra de las actividades fundamentales de la Farmacoepidemiología. Tienen como objetivo determinar cómo se emplean los medicamentos en la práctica diaria -qué se prescribe, con qué intención, con qué beneficios, con qué riesgos y a qué costo para la población. Los EUM auditan la vida de los fármacos en la sociedad una vez que se han comercializado, estos resultados se complementan con los estudios de farmacovigilancia y los ensayos clínicos fase IV. ^(1,14)

Estas actividades de la Farmacoepidemiología contribuyen a establecer medidas preventivas que lleven al uso racional de los medicamentos y por tanto a una relación beneficio-riesgo favorable. La información que aportan es de utilidad para las autoridades sanitarias en la toma de decisiones, sobre las ventajas de la utilización de los medicamentos o la supresión de su comercialización, teniendo en cuenta los resultados de dicha relación.

El factor de transferencia (FT) es un extracto dializable de leucocitos que transfiere inmunidad de un donante inmune a otro con déficit inmunológico. ^(15,16) Su indicación principal es la inmunodeficiencia celular, que se manifiesta por infecciones a repetición provocadas por bacterias, hongos, protozoarios o virus. ⁽¹⁷⁾ En Cuba está registrado como medicamento, lo

produce el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) desde hace más de 20 años y se comercializa con el nombre de Hebertrans®. ⁽¹⁸⁾

Su presencia en el mercado farmacéutico cubano no significa que su relación beneficio-riesgo esté establecida, sino que se comprobó su calidad desde el punto de vista toxicológico y farmacológico ⁽¹⁹⁾ y que las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos realizados antes del registro son aceptables. ⁽²⁰⁻²³⁾ Las investigaciones publicadas después de su aprobación por la autoridad reguladora se refieren a su eficacia. ⁽²⁴⁻²⁶⁾ No tiene estudios post comercialización publicados sobre reacciones adversas; solo se señala que provoca eritema en el sitio de inyección en el 2 % de los pacientes. ⁽²⁷⁾

Por su parte, en la práctica se observa que la demanda nacional de FT supera a la oferta, a pesar que su prescripción está regulada, es de uso hospitalario y solo se autoriza su indicación a los inmunólogos. El esquema de tratamiento recomendado por el productor no especifica la pauta terapéutica para cada una de sus indicaciones y grupos especiales de pacientes, como niños y ancianos. ⁽²⁷⁾ Estos hechos sugieren una sobreutilización de FT.

Para que un medicamento permanezca en el mercado debe evaluarse su relación beneficio-riesgo.^(1,5) En el año 2000 el CIGB solicitó al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología -institución del MINSAP con la función de vigilar la prescripción y el uso de los medicamentos en la población y en el cual se desempeñaba la autora- conducir un estudio de farmacovigilancia, ante la necesidad de información sobre la seguridad del FT para actualizar su registro sanitario y así justificar su permanencia en el mercado farmacéutico cubano. La UCNFV no tenía en ese momento reportes de sospechas de RAM por FT. ⁽²⁸⁾

Un ensayo clínico controlado es el diseño más apropiado para evaluar seguridad, pero razones metodológicas y éticas hacen poco habitual experimentar en farmacovigilancia. Por ejemplo se necesita incluir un número elevado de sujetos pues no todos presentarán RAM y

el tiempo de seguimiento es corto, por lo que no se detectan RAM que aparecen a largo plazo. ^(2,8) Tampoco existía una duda razonable sobre la seguridad de FT que justificara los costos para asumir ese diseño, ni para proponer un seguimiento mediante un estudio de cohorte. Sin embargo, una búsqueda activa de RAM en pacientes expuestos si resultaba factible, pues no requería grandes recursos y aportaría información para obtener un perfil de seguridad que incluiría las RAM frecuentes, si aparecen durante el tratamiento o a largo plazo, su gravedad, cuales en subgrupos de población como niños y ancianos; luego se decidiría la realización de otros estudios epidemiológicos encaminados a verificar los resultados. Además, resultaba pertinente analizar si la prescripción de FT era adecuada, por lo que un EUM brindaría información al respecto.

A partir del año 2006, a nivel internacional se publican alertas sobre la seguridad de los medicamentos biológicos, una cuarta parte de ellos estuvieron sujetos al menos a una acción reguladora años después de su entrada al mercado. Se les atribuyen trastornos generales, problemas en el lugar de administración y transmisión de infecciones, que suponen el 50% del total de efectos adversos; también trastornos del sistema inmune y neoplasias. ⁽²⁹⁻³¹⁾

En la producción de Hebertrans® se realiza una cuidadosa selección de los donantes y se analiza la materia prima para detectar virus a través de marcadores virales, ⁽¹⁶⁾ lo que hace poco probable que se transmitan virus como el de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C, entre otros, así como neoplasias asociadas a virus. Pero en la práctica clínica no se conoce el resultado de estos procesos.

Por su parte, la UCNFV no emite en sus informes anuales señales de alerta sobre riesgo de cáncer o transmisión de infecciones por FT, ⁽³²⁻⁴⁰⁾ como su fuente de información tiene el sesgo de la infranotificación existe la duda sobre si el uso de FT provoca la aparición de estos eventos.

Problema científico

No hay evidencias que avalen la seguridad de este hemoderivado en las condiciones de la práctica médica habitual. No se conoce si provoca otras reacciones adversas que las reportadas durante el registro, ni su gravedad; por lo que su relación beneficio-riesgo no está establecida.

No se conoce cómo se prescribe el FT en la práctica médica, en qué indicaciones, qué pautas terapéuticas se utilizan en cada una, si se confirma la inmunodeficiencia celular a través de estudios inmunológicos previos a su indicación y cómo es la evolución de los pacientes después del tratamiento.

Las preguntas de investigación a las que se pretende dar respuesta son:

¿El uso de factor de transferencia provoca reacciones adversas en los pacientes expuestos?

¿Cómo se prescribe el factor de transferencia en las condiciones de la práctica médica habitual?

Objetivos

1. Identificar reacciones adversas provocadas por el uso de factor de transferencia en pacientes tratados en hospitales de Ciudad de La Habana entre los años 2001 y 2010.
2. Caracterizar la prescripción de factor de transferencia en pacientes tratados en hospitales de Ciudad de La Habana durante los años 2001 y 2002.

Novedad y actualidad

Este es el primer estudio fase IV que se realiza con FT en Cuba y no hay reportes de un estudio similar en otros países. Es también el primero que pesquisa reacciones adversas a corto y a largo plazo de un medicamento en Cuba. Además, involucró al paciente en el registro de eventos adversos, hecho novedoso en el país en ese momento.

La vigilancia de las reacciones adversas y la prescripción de un medicamento terminan cuando éste se retira del mercado farmacéutico. El FT es un medicamento del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba, por lo que identificar cómo se prescribe y si provoca o no reacciones adversas es un tema de importancia y actualidad.

Aportes

- Establece un perfil de reacciones adversas del FT, necesario para su inclusión en la ficha técnica del medicamento y en su prospecto, lo que eleva la calidad de la información farmacológica del producto.
- Brinda información imprescindible para todos los actores de la ruta del medicamento. Es necesaria para que el fabricante pueda renovar el registro sanitario, para que la agencia reguladora considere la permanencia de FT en el mercado farmacéutico nacional, para que los profesionales sanitarios lo prescriban con calidad y brinden una mejor asistencia médica; los pacientes estarán mejor informados para decidir su uso.
- Identifica la necesidad de evaluar la efectividad de FT en las indicaciones aprobadas en el registro sanitario y establecer pautas terapéuticas que tributen al uso racional.
- Alerta al sistema sanitario del uso irracional de FT y sugiere medidas para su solución.
- Desde el punto de vista económico, contribuye a evitar importar un inmunomodulador - probablemente más caro-, si se dispone de uno de producción nacional con información favorable sobre su seguridad.
- Los fundamentos teóricos y metodológicos que se emplean pueden incorporarse a otros estudios de farmacovigilancia.

- La ejecución de la investigación contribuye a la formación de recursos humanos en el área de Farmacoepidemiología en figuras académicas como diplomado, especialidad, maestría y doctorado.

La tesis es el resultado de dos investigaciones que la autora desarrolló en el tema de farmacovigilancia. ⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾ La primera transcurrió entre los años 2001 y 2004. Se observó una serie de 425 pacientes expuestos al FT para identificar reacciones adversas durante el tratamiento y hasta un año después, así como determinar características de la prescripción. La información se obtuvo por los médicos de asistencia mediante entrevista a sus pacientes. La segunda se realizó en el año 2010. Se registró de forma retrospectiva -en los mismos pacientes- eventos adversos presentados a largo plazo, sobre todo la presencia de infecciones de transmisión hemática o cáncer, años después del tratamiento. Los pacientes fueron entrevistados en su hogar por el farmacoepidemiólogo municipal.

Los instrumentos empleados para la obtención del dato primario fueron validados. Se respetaron los aspectos éticos que exige una investigación de este tipo. Se tomó en consideración la voluntariedad de los participantes y la privacidad de la información brindada por ellos. Se estimaron medidas de resumen para datos cualitativos, puntuales e intervalos de confianza para porcentajes y tasas. Para identificar diferencias significativas de la distribución de pacientes según los grupos de interés con otras variables cualitativas se utilizó la prueba Ji cuadrado de homogeneidad; en los casos que no se cumplieran los supuestos para esta prueba y se necesitaba comparar proporciones se utilizó la comparación de intervalos de confianza. Además, se realizó el análisis riesgo-beneficio a través del enfoque bayesiano.

La tesis cuenta con la introducción, seguida por tres capítulos relacionados con el marco teórico y el método. En el cuarto capítulo se presentan los resultados y la discusión. Finalmente, aparecen las conclusiones que expresan la generalización del conocimiento

alcanzado, así como las recomendaciones. Las referencias bibliográficas que se acotan en el texto anteceden a los anexos, que contienen los instrumentos de recolección de la información y otros documentos necesarios, además del modelo de consentimiento informado.

CAPÍTULO I. FACTOR DE TRANSFERENCIA

Este capítulo tiene el objetivo de presentar los conocimientos actuales sobre la obtención, indicaciones, esquemas terapéuticos y reacciones adversas del factor de transferencia, así como las características farmacológicas específicas del factor de transferencia de producción nacional.

I.1 Obtención y mecanismo de acción

En 1949 H. S. Lawrence, mientras estudiaba la tuberculosis, descubrió que una respuesta inmunológica podía ser transferida de un donante a un receptor mediante la inyección de un extracto dializado de leucocitos. Postuló que el extracto contenía un factor capaz de transferir la inmunidad adquirida del donante al receptor y lo denominó factor de transferencia, lo que abrió una nueva vía de investigación que incrementó la comprensión de los mecanismos básicos del sistema inmune y el desarrollo de diversas formas de inmunoterapia. ^(15,16)

El término FT se reservó para aquellos componentes del extracto dializable de leucocitos capaces de transferir respuestas inmunológicas de un donante a un receptor dependientes de la acción de los linfocitos T. Esta fracción contiene una multitud de factores de transferencia correspondiente a la suma de las experiencias inmunes de los sujetos individuales, entre los que se han identificado la timosina, prostaglandinas, hipoxantina y nicotinamida. ^(46,47)

Los FT de origen murino, bovino o humano están constituidos por mezclas de pequeñas moléculas de aproximadamente 3500 a 6000 Da. Contienen bases ribonucleotídicas enlazadas a péptidos pequeños. La destrucción del enlace implica la desaparición de la actividad biológica. Cada FT contiene al menos ocho aminoácidos.

El extracto dializable de leucocitos se obtiene de linfocitos de sangre periférica, nódulos linfáticos, bazo o placenta de varias especies. Los linfocitos se obtienen por venipuntura,

leucoféresis o linfóféresis y a partir de líneas celulares de un donante con una inmunidad celular elevada en respuesta a un antígeno determinado o sensibilizando una línea celular con una preparación de especificidad conocida y de placenta. ^(16,19)

El conocimiento de la naturaleza química de los componentes del dializado leucocitario es esencial para comprender su modo de acción. Las limitaciones actuales sólo permiten formular hipótesis acerca del mecanismo de acción del FT. Se postula que actúa sobre una célula madre pluripotencial e induce reactividad específica para un antígeno o grupo de antígenos, o que interviene en el reclutamiento de células sensibilizadas para un antígeno específico y amplifica la respuesta inmune ya existente. Kirkpatrick determinó que pequeños péptidos pudieran ser la parte que se une a las células diana. ⁽¹⁵⁾ Se plantea que inmunomoduladores como el FT pueden restaurar o aumentar la capacidad de respuesta de citocinas u otros factores endógenos mediante la maduración, diferenciación o proliferación de las células claves para los mecanismos de defensa del organismo, lo que incrementa la resistencia del hospedero a infecciones por bacterias, parásitos y virus. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Los FT transmiten la información inmunitaria a través de FT inductores, supresores y específicos de antígeno. El factor inductor traslada una respuesta inmunitaria madura del donante al receptor. El factor supresor es capaz de reconocer el final de la respuesta inmunitaria específica y regresar al sistema inmunitario a un nivel basal de respuesta, lo que evita trastornos autoinmunes y controla las alergias. De esta manera, tanto el factor inductor como el supresor forman una red inmunorreguladora que mantiene equilibrado el sistema inmunitario. ⁽⁵⁰⁾

I.2 Indicaciones y esquemas de tratamiento

El diagnóstico definitivo de inmunodeficiencia celular se realiza a través de las pruebas de hipersensibilidad cutánea, transformación blástica, rosetas activas y espontáneas o conteos de subpoblaciones linfocitarias, entre otras pruebas funcionales. ^(51,52)

Se reporta que el tratamiento con FT reduce el número de crisis en pacientes con infecciones recurrentes, ^(21,26,53-56) con dermatitis atópica ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ y con el virus del papiloma humano,⁽⁶⁰⁾ aunque se duda de la eficacia de FT en infecciones recurrentes. ^(61,62)

En pacientes con herpes zóster, se señala que el FT reduce el período de curación de las lesiones dermatológicas sin complicaciones comunes como la neuropatía post-herpética. ^(63,64) En pacientes con herpes simple se reporta reducción del período de curación de las lesiones y ausencia de recurrencias durante un año de observación clínica. ^(24,65,66)

Resultados semejantes se reportan en pacientes con queratitis herpética. ^(20,67)

Además al FT se le atribuye un efecto inmunomodulador en personas con enfermedades autoinmunes y en pacientes con cáncer, ⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾ aunque en estos últimos los resultados son contradictorios. Revisiones de ensayos clínicos señalan el uso de diferentes métodos, pacientes, dosis y fuentes de obtención del FT y duda, con los estudios de que se disponen, de la eficacia del FT en el tratamiento de pacientes con cáncer. ^(72,73)

La mayoría de los pacientes con asma bronquial presentan mejoría de los parámetros inmunológicos evaluados. ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ Se utiliza FT para tratar individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se observa reconstitución inmune parcial, disminución de enfermedades oportunistas y una mejoría en la condición clínica. ^(77,78)

Los esquemas de tratamiento son muy variados en cuanto a unidades diarias, intervalo entre dosis, duración y vía de administración. En ello influye la ausencia de estudios

farmacocinéticos con este preparado, pues no se han identificado desde el punto de vista molecular sus componentes activos. En estudios clínicos se observa respuesta a las 24 horas de haber recibido una dosis. ^(16,50)

También son diversos los esquemas terapéuticos en una misma indicación. En infecciones recurrentes se aplica una unidad diaria subcutánea durante siete días y posteriormente una vez a la semana por 12 semanas; ⁽⁵⁴⁾ o una unidad semanal subcutánea por ocho semanas, con un descanso de cuatro semanas, hasta completar tres ciclos de tratamiento; ⁽⁵⁶⁾ así como una unidad subcutánea semanal durante ocho semanas. ⁽⁷⁹⁾

En el herpes zoster, Moreno utiliza una unidad cada 12 horas por siete días, ⁽²⁰⁾ mientras que Estrada indica una unidad diaria por vía subcutánea por tres a cuatro días durante la fase aguda y luego cada 15 días durante seis meses. ⁽⁶⁶⁾ En el asma bronquial se emplea una unidad diaria por vía intramuscular durante siete días y luego una unidad semanal durante siete semanas; también una unidad diaria durante cinco días, seguido de una unidad a la semana durante cinco semanas y después una unidad cada 15 días durante nueve quincenas. ^(17,74)

En la dermatitis atópica se utiliza una unidad cada 15 días hasta administrar tres aplicaciones y se aplica una cuarta más, 30 días después. También una unidad bisemanal durante dos semanas, una unidad a los 15 días siguientes y, luego una unidad cada 21 días en dos ocasiones. ^(57,58) Berrón y colaboradores establecen cuatro esquemas de tratamiento diferentes para el FT en dependencia de la enfermedad del paciente, aunque las recomendaciones parten de la experiencia personal de los investigadores o de la observación de series de casos. ⁽⁸⁰⁾

Esta variabilidad justifica que se investigue cómo se prescribe FT en la práctica médica y que se analicen las consecuencias de su uso.

I.3 Reacciones adversas

Los medicamentos biológicos no se obtienen por síntesis química como el resto de los fármacos. Esto hace que sea más difícil caracterizarlos y por tanto su perfil de seguridad depende en gran medida de la consistencia de los aspectos de calidad y de su monitorización durante los procesos de obtención y fabricación. ^(81,82)

Para ellos no se aplica la aproximación genérica (bioequivalencia con un medicamento de referencia), sino la de biosimilares (medicamento parecido a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado). Dos productos biosimilares ni son idénticos al producto original ni entre sí, por lo que se pueden esperar diferencias en la naturaleza, gravedad e incidencia de las RAM. ^(82,83)

Los hemoderivados son producidos a escala industrial mediante el procesamiento de grandes mezclas de plasma o concentrados de leucocitos, entre ellos se incluyen la albúmina y las soluciones de proteínas plasmáticas, las inmunoglobulinas, los factores de la coagulación y el FT. ⁽⁸⁴⁾ Su comercialización trae como consecuencia que quienes los reciben pueden adquirir infecciones como hepatitis C, hepatitis B y VIH, si la sangre está contaminada con los virus que las provocan, ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ así como neoplasias asociadas a virus que pueden adquirirse por vía hemática. Por ejemplo el virus linfotrópico de células T humano tipo I está asociado con leucemia-linfoma de células T del adulto; el virus Epstein-Barr con carcinoma nasofaríngeo, linfoma Burkitt y otros trastornos linfoproliferativos; los virus de la hepatitis B y C con carcinoma hepatocelular. ^(88,89)

Las publicaciones sobre FT evalúan su eficacia pero apenas se refieren a reacciones adversas. Sus autores afirman que es un medicamento inocuo, pero esta afirmación no se sustenta en resultados de investigaciones. Sólo Foschi, Ferrer y algunos productores de FT reportan reacciones adversas por FT. ^(78,90,91)

Foschi y colaboradores describen una lesión cerebral aguda reversible en un paciente de 28 años que recibió FT por vía oral durante una semana para el tratamiento de una uveítis; después de la segunda dosis presentó debilidad y con la tercera presentó cefalea, confusión mental y hemiparesia derecha que condujo por estudios complementarios, al diagnóstico citado. Estos autores suponen una asociación entre este evento y la administración de FT y abogan por una vigilancia de eventos neurológicos en los pacientes que lo reciban. ⁽⁹¹⁾ Ferrer y colaboradores reportan dolor local en el sitio de inyección en dos pacientes. ⁽⁷⁸⁾ En el sitio web de un laboratorio fabricante de FT se hace referencia a que puede provocar síntomas parecidos a un resfriado, como sudoraciones nocturnas y fiebre. ⁽⁹⁰⁾

I.4 Factor de transferencia de producción nacional

El FT se obtuvo como producto terapéutico comercializable por primera vez en Cuba a inicios de los años 80 del pasado siglo en el Centro de Investigaciones Biológicas. ⁽¹⁸⁾ Hasta el año 2000, el método de producción partía de leucocitos que se usaban en la producción de interferón alfa humano. Los glóbulos blancos se purificaban mediante lavados con cloruro de amonio, se incubaban en un medio con suero humano libre de gammaglobulinas, un antibiótico y una pequeña cantidad de interferón como estimulante y se usaba como inductor una cepa de virus Sendai. El interferón se producía en una incubación durante la noche, el sedimento de células se empleaba en la producción del extracto que contiene actividad de FT. ^(16,19) Años después, con la introducción al mercado del interferón recombinante, se dejó de producir el interferón leucocitario y los leucocitos para producir FT dejaron de pasar por la inducción con virus Sendai (Departamento de Regulaciones del CIGB, según consta en documento allí archivado; información obtenida el 11 de enero de 2013).

Las indicaciones que señala el laboratorio farmacéutico fabricante o titular del medicamento son “inmunodeficiencia celular concurrente con amigdalitis, infecciones respiratorias

recurrentes altas y bajas, sepsis graves en Unidades de Cuidados Intensivos, síndrome de Wiskot-Aldrich, enfermedad de Behcet, infecciones urinarias, queratomycosis y tuberculosis pulmonar; infecciones por virus herpes zóster, herpes simple; queratitis herpética; adyuvante en pacientes con cáncer tratados con citostáticos; enfermedades de origen alérgico como el asma bronquial extrínseca". (27)

El Formulario Nacional de Medicamentos relaciona como indicaciones inmunodeficiencia celular, herpes zoster, herpes simple, ataxia telangectasia, cáncer, asma bronquial, dermatitis atópica y queratoconjuntivitis alérgica. (92) En su edición más reciente señala que "se ha recomendado su uso en infecciones por bacterias, virus y hongos, trastornos inflamatorios y malignos, pero la eficacia en estas indicaciones no ha sido demostrada". (62) En opinión de la autora, estas indicaciones no se ajustan de forma exacta a las que informa el productor y puede propiciar confusión entre los prescriptores, pues esta fuente de información se consulta más que la ficha técnica y el prospecto del fármaco (Anexo 1).

Hebertrans está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la dextrana o a cualquiera de las sales presentes en la preparación. Entre sus precauciones se señala que no está establecido su empleo seguro en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

La dosis en adultos es una unidad; en niños, una o dos unidades por m² de superficie corporal. La frecuencia de administración entre una unidad diaria hasta 7 días y de una a dos unidades por semana. El tiempo de tratamiento oscila entre 8 y 12 semanas. En algunos pacientes con enfermedades crónicas el tratamiento puede prolongarse hasta los 6 meses.

(27,62) Llama la atención que se recomienden dosis más elevadas en niños que en adultos, así como la no identificación de esquemas de tratamiento para una situación específica; esto evidencia la necesidad de ensayos clínicos fase IV para establecer la efectividad de FT.

La forma farmacéutica es bulbo, contiene una unidad de extracto dializable de leucocitos humanos y otros ingredientes como dextrana de bajo peso molecular, cloruro de sodio y potasio y sistema tampón de fosfato de sodio y potasio. Se administra indistintamente por vía subcutánea o intramuscular, después de disolver en un ml de agua para inyección. Es un medicamento de uso exclusivo hospitalario, aunque hoy en día también es recetado en las consultas externas de los hospitales para su uso en la comunidad. ^(27,62)

Consideraciones finales del capítulo

En este capítulo se describió de forma breve la obtención y el uso del factor de transferencia, así como la información disponible sobre sus reacciones adversas. Además, se particularizan las características farmacológicas del factor de transferencia de producción nacional.

Se expone la necesidad de evaluar el uso de este medicamento a partir de la ausencia de información que existe, no sólo con relación a sus reacciones adversas -lo que impide conocer su seguridad- sino también con sus condiciones de uso, pues las indicaciones aprobadas no tienen una pauta de tratamiento específica, lo que puede contribuir al uso irracional de este medicamento.

CAPÍTULO II. VIGILANCIA DEL USO DE LOS MEDICAMENTOS

Este capítulo presenta los fundamentos teóricos y metodológicos que sustentan el abordaje del problema planteado en la introducción de la tesis, con el objetivo de analizar la importancia de la farmacovigilancia y de los Estudios de Utilización de Medicamentos para establecer el uso adecuado de los mismos en la población.

II.1 Reacciones adversas a los medicamentos

Las RAM son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas del paciente que determinan el patrón individual de respuesta a los medicamentos. Algunas están determinadas por el medicamento (propiedades físicas y químicas, farmacocinéticas, interacciones, formulación, dosis, frecuencia y duración del tratamiento, vía de administración), otras por particularidades del individuo (edad, sexo, estado inmunológico, enfermedades concomitantes, predisposición genética, hábitos tóxicos) y otras por errores de la prescripción. ^(2,9)

Una parte importante de la población toma medicamentos de forma crónica, que además de lograr un beneficio clínico también altera el funcionamiento del organismo, por lo que es de esperar que las RAM sean un importante y persistente problema de Salud Pública, tanto en términos de morbilidad y mortalidad como de costos. ^(1,2)

En el año 2001 se dio a conocer que más de 100 000 personas en Estados Unidos mueren cada año a consecuencia de las RAM, lo que las sitúa entre la cuarta y la sexta causa de muerte; en el año 2008 representaron 4,7 % de las hospitalizaciones. ^(93,94) En el año 2004 una de cada 16 admisiones hospitalarias en el Reino Unido fue causada por RAM. ⁽⁹⁵⁾ En España los ingresos hospitalarios por RAM oscilan entre 5,9 % y 12 %. ^(96,97) En el año 2011, Aranaz encuentra que en América Latina la prevalencia de RAM es 10,5 %. ⁽⁹⁸⁾

En Cuba durante el año 2011 se notificaron 21 895 sospechas de RAM; 24,8 % de ellas se observaron en niños, 64,0 % en personas del sexo femenino, 82,1% provino del primer nivel de atención de salud, en 75,1 % fue probable su relación con el medicamento sospechoso y 0,8 % fueron graves. ⁽⁹⁹⁾ En el año 2012 el número de reportes aumentó a 31133. ⁽¹⁰⁰⁾

Las RAM afectan a toda la población aunque son más susceptibles las personas de edad avanzada, los niños y las embarazadas; coincidentemente estas sub poblaciones son las menos estudiadas en los ensayos clínicos. ^(2,9,10)

Además, como las RAM se añaden como nueva enfermedad en la persona que las sufre, su tratamiento generalmente conduce a un aumento de los costos sanitarios. El gasto en recursos por RAM varía en dependencia del tipo de reacción y de su gravedad. Se reporta que los costos imputables a RAM oscilan entre \$ 677 para prurito hasta \$ 9 022 para fiebre inducida por fármacos, cifras que consideran solo para el sistema sanitario, pero no para el paciente y sus familias o para la sociedad, por ejemplo, en días perdidos de trabajo. ⁽⁹⁵⁾ En el año 2006 Jiménez reportó que el costo por admisión debido a RAM fue de 3986 pesos cubanos y el costo de ingreso por RAM evitable de 1 434,96 pesos cubanos; el costo de tratar una reacción adversa superó mucho el costo del fármaco que la produjo. ⁽¹⁰¹⁾

II.2 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Las RAM se clasifican según su mecanismo de producción (efecto colateral, hipersensibilidad, idiosincrasia, tolerancia, rebote, paradójico, adicción, entre otras), su aplicación clínica-epidemiológica (tipos A, B, C, D, E y F), su frecuencia de aparición (muy frecuente, frecuente, ocasional, rara y muy rara), su imputabilidad (definitiva, probable, posible, condicional, no relacionada, no evaluable) y su gravedad (leve, moderada, grave, fatal). ^(2,6,7,9) Los dos últimos ejes de clasificación, imputabilidad y gravedad, son los más utilizados por la UCNFV y son los que se utilizan para describir los resultados de esta tesis.

También se clasifican las RAM en evitables o no, pues se observa que la mayoría de ellas se producen por el uso irracional de los medicamentos. (94,98)

Para determinar la imputabilidad entre la administración de un fármaco y la aparición de un evento adverso existen diferentes tipos de algoritmos. Los más utilizados por los sistemas de farmacovigilancia son el de Karch y Lasagna y el modificado por Naranjo. Los algoritmos ayudan en el diagnóstico diferencial de los eventos adversos pero no otorgan una valoración definitiva, por lo que la valoración de la imputabilidad tiene siempre un valor provisional. (7,8)

Todos evalúan criterios similares como la relación temporal con la exposición al medicamento, si es una respuesta farmacológica conocida, su evolución al suspender y al volver a administrar el medicamento y el rol de la enfermedad de base o concomitante en su generación. Estos criterios se utilizan para convertir un evento adverso en una reacción adversa, sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro. (7,8,102)

Los algoritmos permiten clasificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos según su imputabilidad en: (2,5,7,8)

- Definitiva. Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible con relación a la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- Probable. Se cumplen las condiciones anteriores pero no hay información sobre re-exposición al medicamento sospechoso.

- Posible. Se cumplen las condiciones de la categoría anterior pero el evento puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias, además de que la información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- Condicional. Acontecimiento clínico del que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada. La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento.
- No relacionada. Acontecimiento clínico cuya secuencia temporal es improbable con relación a la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.

En algunos casos la información sobre el evento es insuficiente o contradictoria para poder ser evaluada y se considera no evaluable. ⁽⁵⁾

En ocasiones suelen mezclarse varios tipos de algoritmos para tratar de rebasar las limitaciones que se le imputan a estos árboles de decisión, porque si no hay re-exposición al fármaco y por tanto no vuelve a ocurrir el evento no se clasifican como reacciones adversas definitivas eventos tan importantes a tener en cuenta como la muerte. Por otra parte, las valoraciones a sus respuestas son dicotómicas, algo que en medicina muchas veces no es posible. Es por eso que también es de interés conocer la incidencia de las reacciones adversas a los medicamentos así como el análisis de su gravedad.

Según su gravedad los eventos adversos se clasifican en leve, moderado, grave o fatal, según afecte o no -y en qué medida- el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. ^(7,9)

Un evento es fatal si contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. Es grave si amenaza directamente la vida, requiere tratamiento o suspensión del medicamento, provoca

o prolonga la hospitalización, requiere de un cuidado médico intensivo o produce incapacidad o invalidez o anomalías congénitas. Un evento es moderado si interfiere con las actividades habituales, requiere tratamiento, puede producir hospitalización o ausencias laborales pero no amenaza la vida del paciente y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante. Es leve si es tolerado por el paciente, de corta duración, no interfiere en la vida habitual, no prolonga la hospitalización, no requiere tratamiento y no interrumpe la administración del medicamento que lo provocó.

Además, las RAM se codifican según la terminología de reacciones adversas de la OMS, para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y su difusión a los demás países. Comprende un diccionario de términos preferidos para describir las RAM notificadas, que se actualiza cada tres meses y permite la suma de nuevos términos, según se van reportando. (7,103,104) Cada término preferido se ordena según el órgano, aparato o sistema del organismo que afecta, orden que casi siempre es fijo para cada término, por ejemplo el término preferido "muerte", aunque puede incluirse en varios órganos o sistemas en dependencia de la causa de la muerte, se incluye en Cardiovascular; reacciones adversas como fiebre, mareo, alergia, dolor y otras, se incluyen en el denominado Sistema General. Esta terminología se publica en idioma inglés y se traduce a otros idiomas, es suministrada por la OMS de forma gratuita a los centros nacionales de farmacovigilancia.

II.3 La seguridad de los medicamentos

La seguridad es un requisito legal para la autorización de un medicamento, como lo son la eficacia y la calidad. Es un concepto relativo, debe evaluarse en el contexto del beneficio potencial y de las alternativas terapéuticas existentes y puede cambiar con el tiempo. (5)

Las agencias reguladoras nacionales desempeñan un papel primordial a la hora de garantizar que los medicamentos comercializados en su país sean, en todo momento y no sólo en el de

su autorización, eficaces y seguros, articulando los procedimientos necesarios para que su empleo se ajuste al contexto en el que se autorizaron y a las nuevas informaciones que vayan apareciendo. Deben verificar que los fabricantes cuenten con programas de seguimiento de los medicamentos comercializados y exigir la disponibilidad de la información del balance beneficio-riesgo de sus productos, de manera oportuna y completa. ^(5,6)

El laboratorio farmacéutico fabricante es el responsable legal de la seguridad de sus medicamentos. Por lo tanto, debe asegurar que las sospechas de reacciones adversas a los productos que elabora sean notificadas a la autoridad nacional competente. ^(5,6)

La realidad muestra que por muy rigurosas que sean las exigencias requeridas para la autorización de un nuevo medicamento o las reservas que se establezcan en su uso, nadie puede predecir su recorrido. A menudo fármacos que se presentaban prometedores pasan, al no responder a las expectativas iniciales de efectividad o seguridad, a considerarse una alternativa más, a restringir su empleo a determinadas situaciones clínicas o incluso a desaparecer al no poder garantizarse de modo suficiente la seguridad de su uso.

En ocasiones la autoridad reguladora establece la obligación de llevar a cabo nuevos estudios como requisito de la autorización. Las investigaciones que se desarrollan después que un medicamento está comercializado entran en el campo de la Farmacoepidemiología. La Farmacoepidemiología se ocupa de conocer en qué pacientes se utilizan los medicamentos y en qué condiciones, cómo se utilizan, qué efectos tienen, qué factores condicionan esos efectos y qué costo tienen en las condiciones habituales de la práctica clínica, de tal forma que permita a los gerentes desarrollar intervenciones para intentar resolver estos problemas. Se apoya en los ensayos clínicos fase IV -tienen como meta establecer la efectividad de los medicamentos en la población general, en estudios

observacionales -cohortes y caso control así como en investigaciones propias como los estudios de farmacovigilancia y los de utilización de medicamentos. (1,8)

La farmacovigilancia post-comercialización y la reevaluación son los instrumentos esenciales de las agencias reguladoras para caracterizar el perfil de seguridad de los medicamentos.

II.4 Farmacovigilancia

Una materia de las ciencias de la salud con alto contenido técnico y científico, que impacta de forma directa sobre la sociedad, es la farmacovigilancia. Como disciplina ligada a su control, representa un eslabón fundamental en el ciclo de la vida de los medicamentos, una vez que han sido registrados y puestos a la disposición de los pacientes para su uso. (1,5,9)

La farmacovigilancia involucra las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. Su campo de acción también se extiende a las producidas por las plantas medicinales, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos. (9,105)

Sus objetivos son velar por el cuidado y seguridad de los pacientes con relación al uso de fármacos y con todas las intervenciones médicas; mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos; detectar los problemas relacionados con su uso y comunicar los hallazgos; contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios; fomentar el uso en forma segura, racional y más eficaz, incluida la efectividad en función del costo y por último promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público. (5,106)

En el año 1937, más de 100 personas fallecieron por fallo renal a consecuencia del uso de un elixir de sulfonamida diluido en dietilenglicol, producido por una compañía de Estados Unidos. Estos hechos originaron que en 1938 la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, sigla en inglés) pasara a controlar la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización, sin exigirles todavía pruebas de eficacia. Más tarde comenzó a estudiarse los reportes de anemia aplásica por cloranfenicol y en 1952 se publicó el primer libro sobre RAM. (2,9)

A mediados de los años 50 del pasado siglo, se comercializó en Europa y Australia la talidomida, hipnótico similar a los barbitúricos pero con una toxicidad aguda mucho más baja, por lo que se indicaba en mujeres embarazadas. Entre 1960 y 1962 apareció una epidemia de focomelia, malformación que hasta entonces era poco frecuente. Luego de varios estudios se determinó que era la talidomida la responsable de la epidemia y se retiró del mercado en 1962, después de haber dejado más de 4 000 afectados en todo el mundo, de los que falleció aproximadamente el 15%. (2)

A partir de entonces la opinión pública se preguntó sobre la supuesta seguridad de los medicamentos y presionó a la comunidad científica y a los gobiernos para que garantizase que hechos como estos no volviesen a ocurrir. Fue así que bajo el auspicio de la OMS, comenzó un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos. (2)

Entre 1962 y 1965 surgieron los primeros sistemas de notificación voluntaria de RAM. En 1968 comenzó un proyecto piloto de recogida de sospechas de reacciones adversas en 10 países, lo que sería el preámbulo para la creación definitiva, en 1978, del centro responsable del desarrollo y coordinación del programa internacional de notificación voluntaria en Uppsala, Suecia. Este centro recibe, analiza e informa los eventos adversos notificados en todo el mundo, maneja una base de datos internacional con millones de informes, realiza

publicaciones periódicas de los eventos adversos, publica un diccionario de terminología de fármacos e informes especiales sobre diferentes temas relacionados y efectúa reuniones anuales con la participación de los representantes de los países miembros. ^(9,107)

Comenzaba de esta manera la farmacovigilancia. Sus actividades permiten identificar las RAM, cuantificar el riesgo, prevenir su aparición, informar oportunamente a los profesionales sanitarios y a la población, así como fomentar la comprensión, enseñanza y la investigación en farmacovigilancia. ^(2,5,6)

II.4.1 Necesidad de la farmacovigilancia

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización resulta incompleta con respecto a las posibles RAM. Las pruebas en animales son insuficientes para predecir la seguridad en el hombre. Los ensayos clínicos pre registro presentan limitaciones que justifican la necesidad de continuar el estudio del producto una vez comercializado, momento que marca el comienzo de la fase IV del desarrollo clínico del mismo. ^(108,109)

Después de la comercialización, la comunicación de reacciones adversas en los ensayos clínicos es a menudo inadecuada; sólo el 65,1 % de los ensayos publicados en revistas cubanas hace referencia sobre la ocurrencia o no de reacciones adversas; son raros los diseños de ensayos clínicos para evaluar la seguridad. ⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾ La autora constata la escasa información sobre farmacovigilancia en revistas nacionales sobre medicamentos producidos en Cuba. ⁽¹¹³⁾ Además, no siempre se publican los resultados desfavorables observados con medicamentos o se publican en revistas cuyo acceso es limitado. ^(1,114)

Por tanto no siempre existe información, o si existe es a menudo incompleta. Estas limitaciones y el hecho de que en más del 50% de los medicamentos comercializados se

detectan RAM graves después de ser aprobados, ^(6,115) explican la necesidad de los sistemas de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia es necesaria en cada país ya que hay diferencias entre países en el reporte, la manifestación de las RAM y otros problemas relacionados con los medicamentos, debido a diferencias en la producción de medicamentos, a su uso (indicaciones, dosis, disponibilidad), la genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y los excipientes de los productos farmacéuticos fabricados localmente, entre otros. ⁽⁵⁾

Los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo así como estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional. La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. ⁽¹¹⁶⁾ Cuando no existe la información de una región, puede tardarse más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas.

II.4.2 Procedimientos en farmacovigilancia

La farmacovigilancia utiliza distintos procedimientos para detectar las RAM. Están orientados a disponer de un sistema de alerta para la detección rápida de RAM no identificadas en los estudios previos a la comercialización así como estimar su probabilidad de aparición. ^(2,7,117)

En cualquier prueba diagnóstica se pretende conseguir el máximo de sensibilidad y de especificidad, funciones muy relacionadas y es difícil aumentar una sin que se resienta la otra. En farmacovigilancia interesa sobre todo la sensibilidad: que no ocurra ninguna RAM relevante sin que se detecte. Al contrario que en el resto de las ramas de la medicina, en la

que es más importante un diagnóstico certero, en farmacovigilancia se requieren sospechas de RAM aunque sean poco fundadas.

Los procedimientos pueden ser pasivos como la notificación espontánea, basada en la identificación y detección de sospechas de RAM que realizan voluntariamente los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. La recolección del dato depende de la motivación que tengan, por lo que su principal limitación estriba en el bajo porcentaje de notificación que existe. Se afirma que sólo se notifican entre el 2 y el 5% de las RAM que se producen. ^(118,119)

Frente a estas formas pasivas se implementan estrategias de farmacovigilancia activa, en las que se determina el número de RAM mediante un proceso organizado, centrados en el medicamento o en el paciente. Los centrados en el medicamento son propios de cada país, dónde se listan los medicamentos a vigilar; por lo general incluye medicamentos de reciente introducción en el mercado farmacéutico o los que alguna causa, como interés del laboratorio productor o alerta internacional, motive su vigilancia. ⁽⁸⁾ La vigilancia activa del factor de transferencia de producción nacional se realizó a solicitud de los productores del fármaco.

Los procedimientos centrados en el paciente incluyen el análisis de bases de datos, la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados, el estudio de estadísticas vitales y los estudios de farmacovigilancia poscomercialización o fase IV.^(8,120,121) Estos últimos estudian, de modo sistemático, la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con un medicamento. Pueden ser transversales, en los que se recoge la prevalencia de RAM en muestras representativas de la población o longitudinales para el estudio de la incidencia y la estimación del riesgo absoluto de RAM a través del tiempo. Por su carácter no intervencionista proporciona un seguimiento intensivo en el mundo real. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo relativo. ^(8,112)

La farmacovigilancia también emplea los estudios epidemiológicos, experimentales u observacionales para la detección de las RAM.^(8,117,120) El ensayo clínico es el menos utilizado por tener sobre todo limitaciones éticas.⁽¹⁰⁹⁾ Los estudios de cohorte y caso control son los más utilizados; tienen como inconveniente el costo y que no son adecuados para estudiar RAM de baja incidencia, porque se necesitaría el seguimiento de grandes cohortes y por periodos muy prolongados; los de caso-control solo facilitan el estudio de una RAM y los casos no son una muestra representativa de todos los pacientes, quedando fuera los fallecidos y los no diagnosticados.⁽¹²²⁾ Por último, las series de casos pueden generar una señal e incluso permiten comparar las características de los pacientes afectados y obtener un perfil de la RAM; ^(8,123) contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con la que se produce en la población expuesta.^(8,124)

El conocimiento de las RAM se enfrenta todavía a numerosos obstáculos, como el hecho que los fabricantes presentan información confusa sobre los efectos adversos de los fármacos que comercializan o incluso la ocultan, existe lentitud de la toma de decisiones de las autoridades sanitarias y dependencia de la notificación espontánea como método principal de farmacovigilancia.^(114,115)

Hoy en día se aboga por una farmacovigilancia más activa con el fin de proteger a los pacientes de las RAM.⁽¹²⁵⁻¹²⁸⁾ Las autoridades reguladoras deben autorizar sólo medicamentos que aporten un progreso terapéutico frente al tratamiento de referencia, garantizar la transparencia de la recogida de datos y de su análisis, promover y realizar estudios epidemiológicos que sean necesarios para confirmar los perfiles de seguridad de nuevos fármacos y para clarificar los de aquellos sobre los que hay incertidumbre. Los

estudios de farmacovigilancia deben ser conducidos por las autoridades sanitarias en colaboración con investigadores independientes y el laboratorio interesado. ⁽¹²⁶⁾

En el futuro la farmacovigilancia debe orientarse no sólo a recoger información, ya sea en forma de series de casos o de estudios controlados. Debe prevenir, formar e invitar a la investigación, debe tomar una orientación más individualizada para cada paciente y prescriptor. ⁽¹²⁵⁾

II.4.3 Sistema cubano de farmacovigilancia

En Cuba se regulan los procedimientos que implican la comercialización de medicamentos, que incluye su autorización sanitaria y registro previo, a través de la ley de la Salud Pública de 1983, sección octava artículo 104, en su decreto 139 y en el Reglamento de la Ley de la Salud Pública de 1988. Además, el capítulo XVIII del reglamento, en sus artículos 203, 204, 205 y 206, regula la vigilancia de las reacciones adversas y plantea el deber de todos los profesionales de la salud de notificarlas. ⁽⁷⁾

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica fue creado por la Resolución Ministerial de Salud Pública, el 21 de septiembre de 1976. ⁽⁷⁾ En 1977 se notificaron 33 sospechas de RAM y ya en 1987 hubo 500 reportes; en 1996, con el surgimiento de la red nacional de Farmacoepidemiología, se incitó esta actividad y aumentó la cantidad de notificaciones como resultado del trabajo de los farmacoepidemiólogos de la red, médicos especialistas de Medicina General Integral en la atención primaria y otros profesionales en la atención secundaria, encargados de desarrollar y coordinar todas las actividades de la estrategia. ^(129,130) Es en este marco que se decidió en 1999 crear la UCNFV, por la resolución ministerial No. 76, para perfeccionar el sistema cubano de farmacovigilancia. En el año 2000 el número de notificaciones superó las 20 000. ⁽¹³¹⁾

La UCNFV funciona como el órgano técnico-científico que desarrolla la política de farmacovigilancia del MINSAP e integra las actividades de los centros provinciales y de otros programas de farmacovigilancia en un sistema único. Las funciones más relevantes incluyen la coordinación de la actividad de los centros provinciales, unificar criterios sobre el método de trabajo y prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre sospechas de RAM. (7,132)

El procedimiento fundamental de trabajo de la UCNFV es la notificación de sospechas de RAM. Para notificar se utiliza el modelo oficial 33-36-1 del MINSAP (Anexo 2), formulario estandarizado de recogida de datos, que en las unidades provinciales son evaluados, codificados y registrados en una base de datos que en su conjunto integran la base de datos nacional. Estas bases de datos se evalúan periódicamente por especialistas en cada una de las instancias (provincial o nacional), con el fin de identificar de forma precoz problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos (generación de señales de alerta). La información es enviada a las autoridades sanitarias y a la industria farmacéutica para la toma de decisiones. (7)

Cuba es miembro del Centro Internacional de Monitoreo de RAM de Uppsala desde el año 1994, con el cual mantiene un constante intercambio de información que le permite estar actualizado sobre lo que ocurre en este campo en todo el mundo. En los últimos años alcanzó una posición entre los lugares nueve y trece, teniendo en cuenta el número de reportes enviados con la calidad requerida. (107,133)

La entidad nacional que autoriza la comercialización de nuevos productos farmacéuticos, y renueva los permisos de registro y producción de fármacos es el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Es la autoridad encargada de garantizar la protección a la población, con lo que se asegura que los

productos farmacéuticos disponibles tengan la eficacia, seguridad y calidad requeridas. Para eso realiza funciones de evaluación, registro, inspección, control y vigilancia sobre la calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y diagnosticadores, así como de controlar y exigir el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas, para lo cual se emiten regulaciones. ^(134,135)

II.5 Los Estudios de Utilización de Medicamentos

Los EUM comenzaron a desarrollarse luego de la tragedia de la talidomida, pues se desconocía la magnitud y la forma en que este fármaco se había empleado. A partir de entonces la OMS reconoció la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluyera los EUM, definidos como aquellos cuyo objetivo de análisis son la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. ⁽¹⁴⁾

Los EUM estudian cómo se comportan los medicamentos en cada uno de los eslabones de la cadena o ruta del medicamento, que abarca su registro, comercialización, distribución, prescripción, dispensación y su uso por el paciente. Cada uno de estos eslabones es un determinante de los efectos finales del fármaco sobre la salud del paciente en particular y de la comunidad en general. Su objetivo principal es lograr una práctica terapéutica óptima mediante la disponibilidad de información sobre cómo se emplean los medicamentos, lo que permite la toma de decisiones por parte del médico, autoridades sanitarias y el propio paciente sobre el uso de los fármacos. ^(13,14)

Tienen como meta describir la utilización de los medicamentos, evaluar la calidad de la prescripción, tomando como referencia las mejores recomendaciones, identificar problemas e intervenir sobre estos. Es por eso que los EUM se consideran verdaderas auditorías

terapéuticas al preguntarse qué se prescribe, con qué intención, con qué beneficios, con qué riesgos y a qué costos para la población. ^(1,13)

Los EUM se clasifican en función del elemento principal que definen en: (i) estudios de la oferta -describen los medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico; (ii) estudios de consumo -describen los medicamentos que se utilizan y en qué cantidad; (iii) estudios prescripción-indicación -describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos; (iv) estudios indicación-prescripción - describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones; (v) estudios sobre la pauta terapéutica -describen las características de utilización práctica de los medicamentos como dosis, duración del tratamiento, cumplimiento de la pauta, monitorización del tratamiento; (vi) estudios de factores que condicionan los hábitos de utilización -describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos vinculados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos; (vii) estudio de consecuencias prácticas -describen los beneficios, efectos indeseables y costes reales del tratamiento; (viii) estudios de intervención -describen las características del uso de medicamentos con relación a un programa de intervención concreto. ^(13,14,136)

Aún es insuficiente la publicación de EUM en las revistas médicas cubanas, lo que pudiera reflejar una infraproducción de este tipo de investigaciones. ⁽¹³⁷⁾ Sin embargo, estos estudios son frecuentes en los eventos científicos nacionales organizados por la red de Farmacoepidemiología y la Sociedad Cubana de Farmacología. ⁽¹³⁸⁾

Consideraciones finales del capítulo

En este capítulo se brinda una visión general sobre la vigilancia del uso de los medicamentos, se analizó la importancia de investigar las reacciones adversas y cómo se emplean los medicamentos en las condiciones reales de la práctica médica.

Se fundamentó la necesidad de vigilar los medicamentos mientras estos permanezcan en el mercado farmacéutico y se utilicen por la población, para conocer sus beneficios y riesgos y en dependencia del balance entre estos elementos, recomendar su uso o su retirada del mercado.

CAPÍTULO III. MÉTODO

El objetivo de este capítulo es describir los métodos, técnicas y secuencia de los estudios realizados, que permitieron el desarrollo de la investigación así como el proceso seguido para la obtención de los resultados.

III.1 Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo, prospectivo y multicéntrico, para identificar reacciones adversas durante el tratamiento y el año siguiente al mismo así como caracterizar la prescripción de FT. Con posterioridad se realizó un estudio retrospectivo, para identificar reacciones adversas que se presentaron seis a ocho años después del tratamiento. Como procedimiento de farmacovigilancia se realizó farmacovigilancia activa. Además, la investigación contiene un EUM que clasifica como de prescripción-indicación, con elementos de esquema terapéutico y de consecuencias prácticas.

El estudio se llevó a cabo en la provincia La Habana, Cuba, durante el período comprendido de abril de 2001 a mayo de 2010; representa el producto de dos investigaciones que dirigió la autora:

- Reacciones adversas durante y después del tratamiento con factor de transferencia y características de su prescripción, La Habana, años 2001 a 2004.
- Reacciones adversas presentadas años después del tratamiento con factor de transferencia, La Habana, año 2010.

La primera estuvo respaldada por un protocolo institucional del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología durante el año 2001 hasta el año 2004. La segunda constituyó un proyecto ramal del programa Seguridad, protección y vigilancia de Productos y Servicios de

Salud, aprobado por el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública en la convocatoria del año 2007; se ejecutó entre septiembre de 2009 y mayo de 2010.

El universo estuvo conformado por 425 pacientes residentes en la provincia Ciudad de La Habana - hoy La Habana- de ambos sexos y de todas las edades, que acudieron a los hospitales pediátricos y de adultos de la ciudad, entre el 2 de abril del 2001 y el 2 de abril de 2002 y su médico de asistencia les recetó FT.

Los 425 pacientes fueron asistidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (162 pacientes), Hospital 10 de Octubre (62), Hospital Oftalmológico Ramón Pando Ferrer (44), Hospital Calixto García (37), Hospital Pediátrico Centro Habana (35), Hospital Julio Trigo (27), Hospital Salvador Allende (22), Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (13), Hospital Pediátrico Angel A. Aballí (11), Hospital Manuel Fajardo (7) y Hospital Pediátrico William Soler (5). Los hospitales Enrique Cabrera, Joaquín Albarrán, Hermanos Ameijeiras, Miguel Enríquez y los pediátricos San Miguel del Padrón, Cerro y Juan Manuel Márquez no incluyeron pacientes.

En el total de pacientes se analizaron las características de la prescripción de FT. Sin embargo, la calidad de la información registrada sobre reacciones adversas durante el tratamiento fue adecuada en 387 pacientes, pues se omitieron datos como otros medicamentos consumidos por pacientes con enfermedades crónicas y fecha de inicio o término de su consumo, por lo que los resultados de las variables relacionadas se analizaron en esta población. Lo mismo sucedió con las reacciones adversas después del tratamiento y la evolución clínica, de modo que los resultados sobre estas variables se presentan con relación a 282 pacientes. Años después del tratamiento, los 425 pacientes se visitaron en su hogar para registrar reacciones adversas a largo plazo, como cáncer e infecciones de transmisión hemática. En esta oportunidad se obtuvo información de 356 pacientes, pues 12

fallecieron en el periodo anterior y otros 57 no se localizaron o no cooperaron con la recogida de información. La figura 1 resume los pacientes observados en la investigación.

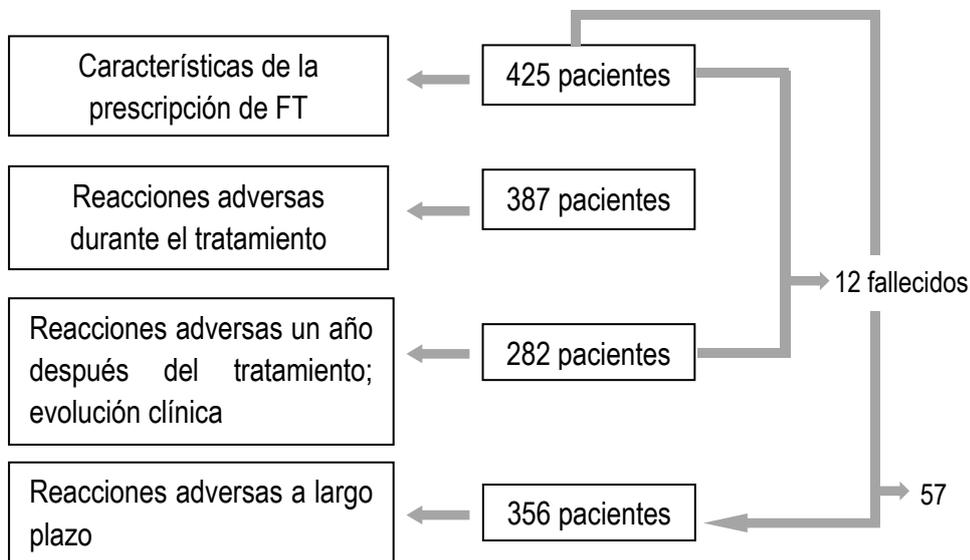


Figura 1. Pacientes observados en la investigación

Las variables se operacionalizaron según lo establecido por la UCNFV.

Variables	Operacionalización	
	Categorías	Descripción
Lugar de la prescripción	Sala del hospital Consulta externa	Sitio donde se asiste al paciente y se prescribe el FT.
Presencia de evento adverso	Durante el tratamiento Después del tratamiento A largo plazo No presenta	Si el paciente reporta síntomas, signos, enfermedades o accidentes mientras utiliza el FT, durante el año siguiente o años después.
Principal tipo de evento	Eritema en la zona de aplicación, dolor local, infección de transmisión hemática, cáncer, otros	Síntomas, signos, enfermedades o accidentes presentados durante o después del tratamiento con FT.
Principal sistema u órgano afectado	Piel Cardiovascular Sistema nervioso Otros	Parte del organismo donde se produce el evento adverso, según Diccionario Terminológico de RAM de la OMS.

Variables	Operacionalización	
	Categorías	Descripción
Imputabilidad		Grado de asociación entre el medicamento y el evento.
	Definitivo	El evento aparece después de la administración de FT, existe plausibilidad biológica, vuelve a aparecer cuando el paciente se re expone a FT, desaparece cuando se suspende FT, el paciente no tiene enfermedades concurrentes ni toma otros fármacos que pueden provocarlo.
	Probable	Se cumplen todas las anteriores excepto que no hay información sobre re-exposición al FT.
	Posible	Se cumplen las condiciones de la categoría anterior pero el evento también puede ser explicado por una enfermedad concurrente o por otros fármacos que consume.
	Condicional	El evento aparece después de la administración de FT y existe plausibilidad biológica, pero falta información sobre el resto de las condiciones.
	No relacionado	El evento aparece después de la administración de FT pero no hay plausibilidad biológica.
	No evaluable	La información sobre el evento es insuficiente o contradictoria.
Gravedad de la RAM		Magnitud del daño al paciente.
	Leve	Es de corta duración, no interfiere en la vida habitual del paciente, no prolonga la hospitalización, no requiere tratamiento ni suspensión de FT.
	Moderado	Interfiere la actividad habitual; requiere tratamiento, hospitalización o ausencia laboral; no amenaza la vida del paciente, no requiere la suspensión de FT.
	Grave	Amenaza la vida, requiere tratamiento, suspensión de FT, provoca o prolonga la hospitalización, requiere cuidado médico intensivo o produce incapacidad o invalidez o anomalías congénitas.
	Fatal	Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Variables	Operacionalización	
	Categorías	Descripción
Presencia de reacciones adversas	Durante el tratamiento Después del tratamiento A largo plazo No presenta	Si el paciente presentó un evento clasificado como definitivo, probable o posible durante el tratamiento o después del mismo.
Tipo de RAM	Eritema en la zona de aplicación, dolor local, otras	Eventos evaluados como definitivos, probables o posibles durante el tratamiento o después del mismo.
Grupo de edad	Niños Adultos Ancianos	Según años cumplidos. Niños: 0 a 18 años Adultos: 19 a 59 años Ancianos: 60 años y más
Sexo	Femenino Masculino	Según sexo de pertenencia.
Principal motivo de la prescripción	Inmunodeficiencia celular, asma bronquial, herpes zoster, herpes simple, dermatitis atópica, otros	Diagnóstico principal por el que se prescribe FT.
Estudios inmunológicos previos al tratamiento	Si No	Según se realizó prueba de hipersensibilidad cutánea retardada, rosetas activa y espontánea, transformación blástica, conteo de linfocitos CD4 y CD8 antes de prescribir FT. Si: se realizó al menos uno de ellos. No: no se realizó ninguno.
Estudios inmunológicos posteriores al tratamiento	Si No	Según se realizó prueba de hipersensibilidad cutánea retardada, rosetas activa y espontánea, transformación blástica, conteo de linfocitos CD4 y CD8 después del uso de FT. Si: se realizó al menos uno de ellos. No: no se realizó ninguno.
Pauta de tratamiento	Una unidad semanal por dos meses/ dos unidades semanales por dos meses/ una unidad bisemanal por tres meses/ dos unidades bisemanales por tres meses/ otras	Unidades de FT diarias, intervalo entre dosis y días de tratamiento.
Vía de administración	Subcutánea Intramuscular	Según la que el médico indica.

Variables	Operacionalización	
	Categorías	Descripción
Recaídas después del tratamiento	Menos Igual o más	Cantidad de episodios o empeoramiento de la enfermedad que motivó la prescripción de FT, presentados por el paciente durante el año siguiente al término del tratamiento, con relación al año anterior al tratamiento y el tiempo que duró el mismo. Menos: el paciente presentó menor cantidad de recaídas. Igual o más: presentó igual o mayor cantidad de recaídas.
Cambio en los exámenes inmunológicos	Mejor Sin variación o peor	Modificación de al menos uno de los estudios inmunológicos realizados después del tratamiento, con relación a su valor inicial. Mejor: al menos uno de los estudios muestra recuperación de la inmunidad celular. Sin variación o peor: ningún estudio muestra recuperación de la inmunidad celular.
Evolución clínica	Satisfactoria No satisfactoria	Según número de recaídas de la enfermedad y cambios en los exámenes inmunológicos, antes y después del tratamiento. Satisfactoria: no recaídas o menos frecuentes y los exámenes inmunológicos muestran mejor resultado después del tratamiento. No satisfactoria: igual o mayor número de recaídas y los exámenes inmunológicos muestran igual o peor resultado después del tratamiento.

III.2 Técnicas y procedimientos

De obtención de la información. El médico prescriptor de FT registró los datos para caracterizar la prescripción, los eventos adversos que presentó el paciente durante el tratamiento y luego de un año de culminado éste, todo bajo la supervisión del farmacoepidemiólogo hospitalario. Éste último los recogió cuando el paciente estaba

hospitalizado. Transcurridos seis a ocho años del tratamiento, los farmacoepidemiólogos municipales visitaron a los pacientes en su hogar para registrar, de forma retrospectiva, la presencia de reacciones adversas por FT a largo plazo.

Las hojas de recogida de datos sobre eventos adversos no requirieron procedimientos de validación de contenido, pues es similar al modelo oficial cubano para el reporte de RAM. (Anexo 2). El resto de los instrumentos se sometió a validación por cinco expertos, escogidos según la experiencia profesional en Farmacoepidemiología; entre ellos uno estaba diplomado, dos eran máster y dos eran doctores en ciencias, estos últimos trabajaban en el Instituto Catalán de Farmacología y eran profesores de la Maestría de Farmacoepidemiología en Barcelona; tres expertos tenían más de 5 años de experiencia en investigaciones sobre farmacovigilancia y EUM mientras que el resto poseía más de 10 años; todos eran profesores del Diplomado Nacional de Farmacoepidemiología.

A cada experto se le solicitó la valoración de la construcción de cada ítem utilizando como guía los criterios de Moriyama: ⁽¹³⁹⁾ razonable y comprensible (si se entendía qué se preguntaba en cada ítem), sensible a variaciones (si las posibles respuestas del ítem permitían identificar las reacciones adversas del FT y caracterizar su prescripción), pertinencia o con suposiciones básicas justificables e intuitivamente razonables (se justificaba la presencia de cada uno de los ítems en el instrumento), con componentes claramente definidos (si el ítem tenía una definición clara), derivable de datos factibles de obtener (el dato se podía recoger).

Se asignó una valoración ordinal de mucho, poco y nada. A partir de ellas, se eliminaron los ítems que fueron considerados por más del 70 % dentro de las categorías poco o nada. Además, los instrumentos se aplicaron en un estudio piloto, cuyos resultados se presentaron

en una tesis de terminación del diplomado de Farmacoepidemiología del curso 2000-2001 y en la Jornada Científica Estudiantil de la Facultad Miguel Enríquez en mayo del 2009.

Los pacientes se incluyeron a medida que el médico, especialista en Inmunología de los hospitales participantes, les prescribió FT. En la consulta inicial el médico llenó el Anexo 3 y entregó al paciente un modelo (Anexo 4) para anotar cualquier evento adverso presentado durante el tratamiento y otros medicamentos que consumía. En la farmacia del hospital, el farmacéutico dispensó el fármaco y lo anotó como paciente incluido (Anexo 5). Los pacientes hospitalizados se incluyeron cuando se solicitaba FT desde la sala del hospital.

Durante el tiempo que duró el tratamiento, los pacientes se citaron cada mes; el médico registró los eventos así como el número de recaídas de la enfermedad que motivó la prescripción de FT (Anexo 6). Se le proporcionó un listado con síntomas y signos reportados para otros medicamentos biológicos, como complemento del interrogatorio sobre eventos adversos (Anexo 7). Además, el médico chequeó el llenado del Anexo 4 por el paciente.

La información de los pacientes hospitalizados se recogió en los mismos anexos. Cuando éstos egresaban y si aún mantenían el tratamiento con FT, el farmacoepidemiólogo municipal -de donde residía el paciente-continuaba la recogida de los datos. Los farmacoepidemiólogos municipales también obtuvieron la información de los pacientes de su municipio que dejaban de asistir a las consultas del hospital y mantenían el tratamiento con FT.

Una vez finalizado el tratamiento, el médico retiró el Anexo 4 al paciente y comenzó a registrar los eventos adversos y las recaídas que presentó durante el año siguiente (Anexo 8). El paciente acudió al menos una vez al mes.

Para la variable principal motivo de prescripción, si el médico marcó más de uno se registró el motivo por el que se midieron las recaídas de la enfermedad. Para la variable evolución clínica cada paciente fue su propio control.

Los eventos adversos a largo plazo se registraron por el farmacoepidemiólogo municipal en el hogar del paciente (Anexo 9). Si en la tercera visita al hogar no se logró obtener la información, el paciente quedó fuera del estudio. Si el paciente falleció en ese periodo de tiempo, se entrevistó a un familiar para registrar causa y fecha.

Antes de comenzar la investigación, los farmacoepidemiólogos de los hospitales participantes y los municipales fueron entrenados por el equipo de investigadores, a su vez ellos se responsabilizaron con el entrenamiento de sus prescriptores y farmacéuticos. Se realizaron visitas de control a los hospitales para asegurar la calidad de la información. Para comprobar que el paciente fue visitado en el hogar, se exigió al farmacoepidemiólogo municipal el llenado del número de identidad del paciente y se confrontó con la base de datos existente.

La figura 2 resume los pasos para la obtención de la información.

De procesamiento y análisis de la información

Se analizaron los eventos adversos según los órganos o sistemas que afectaron, la imputabilidad al FT y si se reportaron más en consulta externa o en hospitalizados. A partir de ahí, el conjunto de eventos definitivos, probables y posibles (reacciones adversas de FT) se analizó en función de las variables gravedad, sexo, edad, principal motivo de prescripción, pauta de tratamiento y vía de administración.

Los eventos adversos se clasificaron según las Normas y Procedimientos de la UCNFV y la terminología de Reacciones Adversas de la OMS, año 2011. ^(7,103) La autora y dos investigadores, quienes tenían más de 5 años de experiencia en investigaciones sobre farmacovigilancia y EUM, analizaron la valoración que hicieron médicos y

farmacoepidemiólogos sobre la atribución de los eventos al FT; el resultado fue presentado y discutido con cuatro expertos de la UCNFV para llegar a consenso sobre las variables imputabilidad y gravedad. Igual procedimiento se realiza en la UCNFV con las notificaciones de RAM que emiten los profesionales en la práctica médica. ⁽⁷⁾

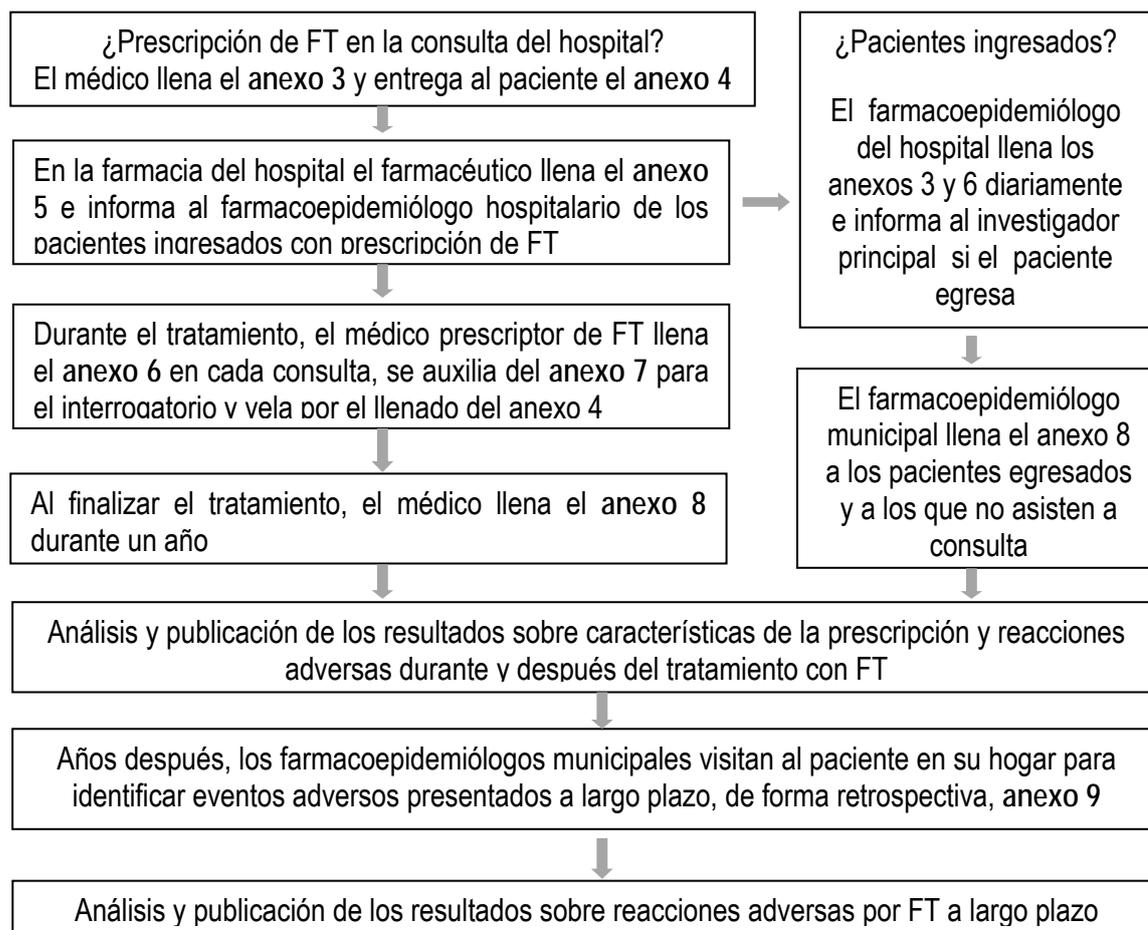


Figura 2. Pasos para la obtención de la información

Para valorar la imputabilidad se empleó el algoritmo de Karch y Lasagna (Anexo 10). Se consideró el período de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la ocurrencia del evento, si los antecedentes patológicos o fisiológicos personales del paciente podían explicarlo así como los medicamentos consumidos con anterioridad; si durante el tratamiento el evento aparecía con cada administración y si desaparecía tras la suspensión. Se observó si hubo re-exposición al FT u otros hemoderivados en el periodo de estudio. Para analizar si

el evento era conocido, se tuvo en cuenta la información referida por el productor ⁽²⁷⁾ y la observada con otros preparados de FT. ^(78,90,91)

Se generó una base de datos en el programa SPSS versión 19 para el procesamiento de la información. Se estimaron medidas de resumen para datos cualitativos, puntuales e intervalos de confianza al 95 % (IC 95%) para porcentajes y tasas. Se aplicó un método de aproximación por la distribución normal cuando se cumplía la condición $np(1 - p) > 5$ ⁽¹⁴⁰⁾; si no se cumplía esta condición, se aplicó el método exacto basado en la distribución Binomial.⁽¹⁴¹⁾ Para identificar diferencias significativas de la distribución de pacientes según los grupos de interés con otras variables cualitativas, se utilizó la prueba Ji cuadrado de homogeneidad; en los casos que no se cumplían los supuestos para esta prueba, y se necesitaba comparar proporciones, se compararon sus intervalos de confianza.

Como medida de análisis beneficio-riesgo se estimó el Factor de Bayes; ⁽¹⁴²⁾ se consideró como beneficio el desenlace favorable de la variable evolución clínica (satisfactoria, menor número de recaídas) y como riesgo el desenlace desfavorable expresado en la variable presencia de reacciones adversas (durante o después del tratamiento con FT).

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

III.3 Consideraciones éticas

La investigación se realizó con el consentimiento de las personas que intervinieron en la misma (Anexo 11). El médico le explicó al paciente el objetivo del estudio, los beneficios y riesgos de participar, su libre determinación a participar y retirarse del estudio cuando lo considerase, sin repercusión en la asistencia médica que recibía, que sus datos se mantendrían dentro del sistema de salud y que no se utilizarían con fines ajenos a la investigación. El protocolo de investigación fue también aprobado por los comités científicos

de las instituciones participantes. El FT es un medicamento aprobado por el CECMED, por lo que los pacientes obtuvieron beneficio terapéutico de su participación en el estudio. A partir de la información disponible, se esperó que el producto tuviera un balance beneficio-riesgo favorable para el paciente.

III.4 Limitaciones

La disponibilidad del FT en las farmacias de los hospitales que participaron no fue estable, lo que pudo provocar que el número de pacientes incluidos fuera inferior al que hubiera existido si la disponibilidad hubiera sido constante durante el estudio. Además, en los hospitales participantes se indicó FT por médicos no autorizados, en visitas de control realizadas se contrastaron las recetas de FT en la farmacia contra el Anexo 5 (pacientes incluidos) y no siempre coincidieron; hubo, al parecer, prescripciones por complacencia y también para pacientes que no eran atendidos en el hospital.

Como sesgo pudo suceder que los médicos registraran solo aquellos eventos que consideraban provocados por el FT y no todos los que se presentaran. También el de memoria por parte de los pacientes, teniendo en cuenta que eran interrogados mensualmente, aunque la estrategia de involucrarlos en el registro de eventos adversos pudo compensarlo.

Estas limitaciones se tuvieron en cuenta al interpretar la información, por lo que no invalidan los resultados obtenidos.

Consideraciones finales del capítulo

En el capítulo se presentó el algoritmo metodológico seguido para alcanzar los objetivos propuestos. Se expuso de manera explícita cada aspecto de la investigación, con la finalidad de garantizar su reproducibilidad, así como permitir la evaluación de la calidad del diseño utilizado para producir evidencias científicas válidas.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo del presente capítulo es exponer los resultados y la discusión de los hallazgos de la investigación, que identificó reacciones adversas en los pacientes expuestos a FT y caracterizó su prescripción en la práctica diaria.

IV.1 Reacciones adversas del factor de transferencia

Se analizaron los eventos adversos presentados en los pacientes durante el tratamiento, durante el año siguiente al término de éste y a largo plazo, según origen de la prescripción, tipo de evento, sistema u órgano afectado e imputabilidad. Las RAM -eventos con imputabilidad definitiva, probable o posible- se consideraron según edad, sexo, tipo de RAM, gravedad, principal motivo de prescripción, pauta terapéutica y vía de administración.

Durante el tratamiento, 86 pacientes presentaron 133 eventos adversos; de ellos 88 fueron RAM y se presentaron en 65 pacientes. Durante el año siguiente al término del tratamiento, 39 pacientes reportaron 80 eventos; se estableció que seis de ellos eran RAM que se manifestaron en cinco pacientes. A largo plazo se reportaron 97 eventos en 67 pacientes, pero ninguno se consideró RAM.

En la tabla 1 se exponen las tasas de pacientes con eventos y con RAM en cada etapa. No se observaron diferencias significativas entre las tasas de eventos durante el tratamiento, después del mismo ni a largo plazo, 22,2 (IC 95% 18,0-26,5), 13,8 (9,6-18,0), 18,8 (14,6; 23,0), de cada 100 pacientes respectivamente; mientras que el riesgo de RAM fue significativamente mayor durante el tratamiento, 16,8 de cada 100 pacientes (12,9-20,7), que después del mismo, 1,8 de cada 100 (0,6-4,1). No se observaron RAM a largo plazo.

Tabla 1. Pacientes con eventos y reacciones adversas por factor de transferencia

	Total	Pacientes con eventos		Pacientes con RAM	
		No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Durante el tratamiento	387	86	22,2 (18,0-26,5)	65	16,8 (12,9-20,7)
Después del tratamiento	282	39	13,8 (9,6-18,0)	5	1,8 (0,6-4,1)
A largo plazo	356	67	18,8 (14,6-23,0)	0	0,0

Este resultado coincide con lo que reporta la literatura, que plantea que las RAM se reconocen y se reportan más cuando el paciente está bajo tratamiento, que cuando éste termina; ^(2,9) pues mientras más tiempo pasa entre el uso de un medicamento y la aparición de un síntoma, signo o enfermedad nuevos, menos se piensa en RAM. Sin embargo, algunas RAM necesitan tiempo para manifestarse, de ahí que la vigilancia prolongada del uso de un medicamento es necesaria. Las reacciones adversas notificadas para otros preparados de FT se observan durante el tratamiento. ^(78,90,91)

En lo adelante se describen los resultados en cada momento de observación; apenas se comparan con los de otros autores, pues la información sobre el tema es casi nula.

IV.1.1 Eventos y reacciones adversas presentados durante el tratamiento

Se registraron 133 eventos en 86 pacientes. Al registrar eventos adversos en lugar de RAM, se recopila mayor cantidad de información, ^(2,9) sobre todo cuando se vigilan medicamentos de los que no se conocen sus reacciones adversas. De momento no todos clasifican como RAM, pero a medida que transcurren los años y aumenta el número de observaciones la situación puede cambiar; de ahí la importancia de registrarlos.

La Tabla 2 muestra que el reporte de eventos en los atendidos en consulta externa fue alto, 95,3% (IC 95% 88,5-98,7), mientras que en los hospitalizados solo fue de 4,7 % (1,3-11,5).

Tabla 2. Pacientes con eventos durante el tratamiento con factor de transferencia según lugar de la prescripción

Lugar de la prescripción	No.	%* (IC 95%)
Consulta externa	82	95,3 (88,5-98,7)
Hospitalizado	4	4,7 (1,3-11,5)

*N=86

Se espera que los eventos adversos y las RAM se presenten más en pacientes hospitalizados pues consumen más fármacos, sobre de todo de uso parenteral y como están bajo estricto control médico y de enfermería, es donde se dan las condiciones ideales para que la información y el seguimiento del paciente sea la más completa posible. ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ Sin embargo, el reporte de eventos y RAM en hospitales es bajo, al igual que en la atención primaria. ^(11,132)

Los resultados pueden estar relacionados con una percepción de riesgo baja, con relación al uso de medicamentos en los profesionales del ámbito hospitalario, a pesar del entrenamiento que recibieron los farmacoepidemiólogos de los hospitales participantes. La autora estima que se debe insistir en la importancia del seguimiento de los pacientes hospitalizados y medicados para contribuir a establecer los perfiles de RAM en la población cubana.

La Tabla 3 expone los eventos adversos según el órgano o sistema dónde se localizaron. Los eventos afectaron más al organismo en general (28,6 %; IC 95% 20,5-36,6), la zona de aplicación (27,7 %; 19,8-35,8), el aparato digestivo (14,1 %; 8,0-20,6) y el sistema nervioso (9,0 %; 3,8-14,3). En otros órganos y sistemas se localizaron pocos eventos adversos.

La parte o sistema del organismo donde se produce el evento adverso o la RAM varía en dependencia del tipo de fármaco o grupo farmacológico, aunque en general los más afectados son la piel, el sistema nervioso central y el estado general. ⁽¹⁶⁵⁾ Para los medicamentos biológicos los problemas en el lugar de la administración son frecuentes, ⁽³⁰⁾

podía esperarse entonces que la zona de aplicación fuera uno de los sistemas de órganos más afectado por los eventos adversos por FT.

Tabla 3. Eventos adversos presentados durante el tratamiento con factor de transferencia según sistema u órgano afectado

Sistema u órgano afectado	Tipo de evento (n) N=133	No.	% (IC 95%)
General	Fiebre (27), astenia (7), malestar general (2), escalofrío (1), fatiga (1)	38	28,6 (20,5-36,6)
Zona de aplicación	Dolor en el sitio de la inyección (22), eritema en la zona de aplicación (9), inflamación en la zona de aplicación (3), endurecimiento en la zona de aplicación (2), dolor en el brazo de inyección (1)	37	27,8 (19,8-35,8)
Digestivo	Diarrea (10), náuseas (4), vómitos (3), dolor abdominal (2)	19	14,3 (8,0- 20,6)
Sistema nervioso	Cefalea (11), mareo (1)	12	9,0 (3,8-14,3)
Sistema osteomioarticular	Dolor muscular (2), artralgia (2), dolor lumbar (1)	5	3,8 (1,2-8,6)
Respiratorio	Coriza (3), disnea (1), insuficiencia respiratoria (1)	5	3,8 (1,2-8,6)
Cardiovascular	Muerte (2), taquicardia (1), hipotensión (1), accidente isquémico transitorio (1)	5	3,8 (1,2-8,6)
Piel	Erupción cutánea (4), eritema generalizado (1)	5	3,8 (1,2-8,6)
Psiquiatría	Trastorno del estado de ánimo (2), depresión (1)	3	2,3 (0,5-6,5)
Hemolinfopoyético	Leucopenia	1	0,8 (0,0-4,1)
Genitourinario	Cólico renal	1	0,8 (0,0-4,1)
Sistema nervioso autónomo	Lipotimia	1	0,8 (0,0-4,1)
Endocrino metabólico	Hiper glucemia	1	0,8 (0,0-4,1)

Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento con FT: una paciente de 47 años con antecedente de cáncer de mama y otro de 76 años con diagnóstico anterior al uso de FT de insuficiencia cardíaca y bronconeumonía. Ambos eventos fatales se clasificaron en Cardiovascular, según establece la terminología de reacciones adversas de la OMS. (7,103)

Los procedimientos para detectar eventos y reacciones adversas en los ensayos clínicos realizados con FT fueron no estructurados -comunicación espontánea de los pacientes o la pregunta abierta del investigador, que son menos sensibles que el empleo de procedimientos estructurados como el uso de cuestionarios de síntomas o guías que son contestados por el propio paciente. En la presente investigación, al combinar ambos procedimientos en la recogida de información (estructurado y no estructurado) y realizar una búsqueda activa permitió la obtención de un mayor volumen de información. Aun así, pudo suceder que los médicos sólo registraran los eventos que consideraron una reacción adversa y no cualquier suceso desafortunado y perjudicial presentado en el paciente durante el estudio, tras el uso del fármaco. Si esto último fue así, lo inespecífico de las manifestaciones clínicas que caracterizan a las reacciones adversas pudo haber influido. ⁽¹⁴⁶⁾

Además, la contribución de los pacientes pudo reducir los subregistros. En el momento que se realizó la investigación el reporte de RAM por pacientes era un hecho aislado, ⁽¹⁴⁷⁾ pero en la actualidad se reconoce que las RAM pueden detectarse a través de notificaciones de los consumidores como un complemento al reporte de los profesionales sanitarios y es una actividad reconocida por la OMS. ^(3,148,149)

En la Tabla 4 se relacionan los eventos según la imputabilidad. La mayoría se consideró posible (35,3 %; IC 95% 26,8-46,8), seguidos de los definitivos (27,8 %; 19,8-35,8) y los condicionales (23,3 %; 15,7-30,9). Nueve eventos no se evaluaron (6,8 %; 2,1-11,4).

Los eventos definitivos fueron los relacionados con la vía de administración. Dos pacientes presentaron dolor y eritema en la zona de aplicación del fármaco; otro paciente presentó dolor, eritema, endurecimiento y dolor en el brazo; el resto de los eventos en esta zona se presentaron de forma individual. En estos pacientes la secuencia cronológica entre la administración del fármaco y el evento fue adecuada, no existió una causa alternativa que los

produjera, se repitieron con cada exposición al fármaco y cuando terminaron el tratamiento no se volvieron a presentar.

Tabla 4. Eventos adversos presentados durante el tratamiento con factor de transferencia según imputabilidad

Imputabilidad	Tipo de evento (n) N=133	No.	% (IC 95 %)
Definitiva	Dolor en el sitio de la inyección (22), eritema en la zona de aplicación (9), inflamación la zona de aplicación (3), endurecimiento en la zona de aplicación (2), dolor en el brazo de la inyección (1)	37	27,8 (19,8-35,8)
Probable	Fiebre (1), malestar general (1), dolor muscular (1), cefalea (1)	4	3,0 (0,8-7,5)
Posible	Fiebre (26), cefalea (10), vómitos (3), erupción cutánea (3), escalofrío (1), fatiga (1), malestar general (1), dolor muscular (1), disnea (1)	47	35,3 (26,8-46,8)
Condicional	Diarrea (7), astenia (6), nauseas (4), coriza (3), artralgia (2), dolor abdominal (2), trastorno del estado de ánimo (2), mareo (1), taquicardia (1), hipotensión (1), leucopenia (1), depresión (1)	31	23,3 (15,7-30,9)
No relacionado	Muerte (2), insuficiencia respiratoria (1), cólico renal (1), accidente isquémico transitorio (1)	5	3,8 (1,2-8,6)
No evaluable	Diarrea (3), dolor lumbar (1), lipotimia (1), eritema generalizado (1), astenia (1), erupción cutánea (1), hiperglucemia (1)	9	6,8 (2,1-11,4)

Estos resultados apoyan lo referido por el titular del producto cuando refiere que el medicamento provoca eritema en el sitio de inyección, ⁽²⁷⁾ y coinciden con Ferrer cuando reporta dolor en el sitio de inyección con otro preparado de FT. ⁽⁷⁸⁾

Con relación a si eran RAM conocidas, aspecto que también apoya la atribución de la RAM al medicamento, se tuvieron en cuenta las reportadas para otros preparados de FT, como dolor

local. ⁽⁷⁸⁾ Al respecto, algunos autores plantean que el conocimiento previo de la sospecha de RAM es un criterio que limita calificar como definitiva una reacción nueva y lo excluyen en los análisis de imputabilidad; ⁽¹⁵⁰⁾ este razonamiento también se tomó en cuenta en este estudio, de ahí que se calificaran como definitivos estos eventos.

Los eventos clasificados como probables presentaron una secuencia temporal adecuada, no existió la posibilidad de que se pudieran explicar por otra causa; se consideraron conocidos porque semejaron el síndrome tipo influenza reportado para otro preparado de FT, ⁽⁹⁰⁾ estos eventos se presentaron en tres pacientes: uno con dolor muscular, uno con cefalea y fiebre y el otro con malestar general. No se catalogaron definitivos porque la información sobre la re-exposición al FT no fue concluyente.

Los eventos posibles tuvieron una secuencia temporal razonable pero existían causas alternativas que también podían explicarlos, como enfermedades concurrentes y fármacos administrados conjuntamente o con anterioridad al tratamiento actual.

Luego de una transfusión sanguínea es frecuente la aparición de fiebre. En su etiopatogenia se argumenta una reacción antígeno-anticuerpo, luego la activación del complemento provoca degranulación y destrucción de células con la subsiguiente liberación de pirógenos endógenos que estimula la síntesis de prostaglandinas y la liberación de serotonina, lo que explica la producción de fiebre; cuando ésta aparece, se acompaña de escalofríos, cefalea, malestar general, náusea, entre otros síntomas. ⁽¹⁵¹⁾ Algunos eventos probables y posibles observados tras el uso de FT quizás tengan la misma etiopatogenia.

Los eventos adversos clasificados condicionales requirieron más datos para valorar su atribución al fármaco, no se pudo establecer si existían otros factores que los explicaran.

Dentro de los eventos no relacionados con la administración de FT está la insuficiencia respiratoria, se presentó en un paciente de 76 años que ingresó con bronconeumonía y

falleció dos días después de recibir dos unidades de FT; también el otro desenlace fatal, ocurrido dos meses después de iniciar el tratamiento con FT, en una paciente de 47 años con cáncer de mama y metástasis generalizadas. Por último, nueve eventos no se evaluaron porque la información sobre el evento era insuficiente.

Con relación a los eventos definitivos, no hay dudas de que fueron provocados por el FT, aunque se necesita más información para determinar su frecuencia de aparición. Los eventos probables y posibles constituyen sospechas de RAM que deben verificarse en estudios controlados; no obstante, se consideraron reacciones adversas del FT pues aunque el grado de imputabilidad es menor con relación a los definitivos, los médicos y los pacientes deben estar alertas ante ellos, hasta que otros estudios los confirmen o rechacen como RAM.

Los eventos condicionales, no relacionados y los que no se evaluaron en esta investigación deben ser observados por la UCNFV. La historia de la farmacovigilancia incluye abundantes ejemplos de fármacos que parecían inocuos y con el tiempo o el análisis de resultados de investigaciones se determinó que no estaban desprovistos de reacciones adversas. ^(1,9,14)

Después del inicio de esta investigación, la UCNFV comenzó a recibir notificaciones de sospechas de RAM por FT; a partir del año 2001 su base de datos registra taquicardia, temblor, cianosis, eritema, erupción cutánea, prurito, disnea, rubor, edema, trastorno del lenguaje, petequias, vómito, palidez cutánea, habones, frialdad, fatiga, adenopatías y celulitis; la mayoría de ellos clasifican como probables o posibles. Llama la atención que no aparece entre ellas las relacionadas con el sitio de administración, que sí fueron frecuentes en el presente estudio; esto puede estar relacionado con el subregistro característico de la notificación espontánea, donde puede estar presente la creencia del profesional sanitario de que estas RAM ya se conocen o son de esperar y por eso no la reportan, así como la baja

percepción de la importancia de la contribución personal al conocimiento de la seguridad del fármaco, entre otros factores.

La información anterior fue suministrada por la UCNFV a solicitud de la autora, como establecen sus Normas y Procedimientos. ⁽⁷⁾ Sin embargo, en dichos procedimientos deben incluirse instrucciones de cómo arribar a la misma y así los profesionales tendrían verdadera accesibilidad para su consulta; de esa forma se garantiza la transparencia que hoy en día se solicita a la farmacovigilancia. ⁽¹⁵²⁾ La UCNFV publica informes anuales que resumen lo más importante acontecido en el año sobre RAM, pero no toda la información obtenida, por lo que debería revisar los métodos de retroalimentación a los profesionales, parte esencial de todo sistema de vigilancia. Al respecto, varios países en América Latina han reconocido esta barrera en sus sistemas de notificación. ⁽¹⁵³⁾

El método empleado en el estudio, serie de casos, es débil para imputar eventos adversos a FT pero genera señales y éstas pueden convertirse en alertas de seguridad; ⁽¹⁵⁴⁾ en farmacovigilancia es más importante reducir el número de falsos negativos, aunque se pierda especificidad. ⁽¹⁵⁵⁾ Las reacciones adversas de los medicamentos son sospechas de RAM hasta que estudios controlados o el reporte desde diferentes prescriptores, en diferentes ámbitos y regiones las acerca mucho más a una sospecha de peso y a establecer una relación de causalidad.

El análisis de la imputabilidad estableció que 88 eventos eran reacciones adversas atribuidas al FT (eventos definitivos, probables y posibles). Con relación a su gravedad, ninguna se clasificó como grave o mortal.

La Tabla 5 muestra que sólo dos fueron moderadas (2,3 %; IC 95% 0,3-8,0); el resto fue leve (97,7 %; 92,0-99,7).

Tabla 5. Reacciones adversas presentadas durante el tratamiento con factor de transferencia según gravedad

Gravedad de las RAM	No.	%* (IC 95%)
Leves	86	97,7 (92,0-99,7)
Moderadas	2	2,3 (0,3-8,0)

*N=88

Las RAM moderadas fueron erupción cutánea -presentada en un niño- y malestar general, que presentó un adulto. Las escasas publicaciones que describen el uso de FT en condiciones habituales de la práctica médica no reportan eventos o reacciones adversas graves, solo Foschi describe un evento grave en el sistema nervioso central. ⁽⁹¹⁾ En la UCNFV la mayoría de los eventos notificados por FT son leves, aunque está descrita una RAM grave -cianosis- en un niño de seis meses de edad que recibió FT por presentar desnutrición e inmunodeficiencia, quien además presentó polipnea, sialorrea y palidez. ⁽⁹⁹⁾

Este análisis apoya el criterio de poca toxicidad de FT, que tiene la ventaja de llevar más de 20 años en el mercado farmacéutico y no haberse reportado otras RAM graves o mortales tras su uso. Pero la ausencia de investigaciones publicadas sobre el tema conspira contra esa aparente seguridad, de ahí la importancia de la presente investigación, primera en abordar las reacciones adversas de Hebertrans®.

La Tabla 6 muestra que no se observaron diferencias significativas entre grupos, aunque las estimaciones puntuales de las RAM evidencian que se presentaron más en los niños: tasa de 20,8 de cada 100 pacientes de este grupo de edad (IC 95% 14,0-27,5); en adultos y ancianos las tasas fueron 14,1 (8,9-19,3) y 14,3 (8,1-19,1) respectivamente.

Tabla 6. Pacientes con reacciones adversas presentadas durante el tratamiento con factor de transferencia según grupo de edad

Grupo de edad	Total	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Niños	154	32	20,8 (14,0;27,5)
Adultos	191	27	14,1 (8,9; 19,3)
Ancianos	42	6	14,3 (8,1-19,1)
Total	387	65	16,8 (12,9-20,7)

Se señala que los niños y los pacientes de 60 años y más son los grupos de edad más susceptibles de presentar RAM. Los primeros por inmadurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos. Los segundos por deterioro de esas características farmacocinéticas y porque son frecuentes las enfermedades concurrentes que motivan un tratamiento múltiple, lo que favorece la aparición de RAM por interacciones medicamentosas. ^(2,9) Sin embargo, una revisión de la base de datos de Uppsala señala que lo anterior se observa en los reportes de RAM provenientes de países de alto desarrollo económico, pero en el resto las diferencias entre grupos de edad y sospechas de RAM no son significativas; ⁽¹⁵⁶⁾ los autores no se explican ese patrón en los reportes. Los resultados coinciden con estos últimos.

En los ancianos de este estudio no predominaron enfermedades crónicas asociadas al motivo de prescripción de FT y por consiguiente tenían menos polifarmacia, lo que disminuye el riesgo de interacciones farmacológicas; esto puede explicar por qué en esta población se presentó menor número de RAM.

La notificación espontánea de RAM en la población geriátrica también es baja. ^(39,40,100) Es opinión de la autora que aún resulta insuficiente la capacitación a profesionales y a la población sobre farmacovigilancia: El MINSAP debe continuar esta actividad y estimular el

reporte espontáneo de RAM por los profesionales y la población, para alcanzar los objetivos de la farmacovigilancia.

El uso elevado de FT en los niños debe vigilarse. Los ensayos clínicos previos al registro de este medicamento no tienen como objetivo registrar reacciones adversas, ⁽²⁰⁻²³⁾ por lo que las siguientes observaciones constituyen información novedosa para las autoridades sanitarias, los productores del FT y para los propios pacientes o sus padres.

En la Tabla 7 se observa que no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos, aunque la estimación puntual del riesgo de presentar RAM fue mayor en el sexo masculino (19 pacientes de cada 100; IC 95% 12,4-25,5), que en el femenino (15,4 pacientes de cada 100; 10,5-20,2).

Tabla 7. Pacientes con reacciones adversas presentadas durante el tratamiento con factor de transferencia según sexo

Sexo	Total	No	Tasa x 100 (IC 95%)
Femenino	234	36	15,4 (10,5-20,2)
Masculino	153	29	19,0 (12,4-25,5)
Total	387	65	16,8 (12,9-20,7)

La influencia del sexo en la aparición de RAM es controvertida. Se reporta que el sexo femenino es el más relacionado con sospechas de reacciones adversas, porque las mujeres son más consumidoras de fármacos. ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾ En la base de datos de Uppsala, el 60 % de los reportes de RAM corresponden al sexo femenino. ⁽¹⁵⁶⁾ Sin embargo, otros no identifican diferencias significativas por sexo. ^(160,161) Los resultados coinciden con los de estos últimos autores.

En este estudio entre los pacientes masculinos con RAM predominaron los niños (20 pacientes de los 29 de este sexo). Como los padres suelen ser muy observadores con

relación a las enfermedades de los hijos, esto pudo contribuir a que se registraran más eventos en pacientes del sexo masculino.

En la Tabla 8 se exponen las RAM registradas durante el tratamiento según grupos de edad. La fiebre fue más frecuente en niños (tasa de 11,0 de cada 100 pacientes con esa edad; IC 95% 5,2-24,5) y ancianos (7,1 de cada 100; 1,5-19,7), mientras que en los adultos predominó el dolor en el sitio de inyección (7,8 de cada 100 pacientes; 3,7-11,6).

Tabla 8. Pacientes según tipo de reacción adversa presentada durante el tratamiento con factor de transferencia y grupo de edad

Tipo de reacción adversa	Total	Niños (N=154)		Adultos (N=191)		Ancianos (N=42)	
		No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Fiebre	27	17	11,0 (5,2-24,5)	7	3,6 (0,7-6,4)	3	7,1 (1,5-19,1)
Dolor en sitio de la inyección	22	5	3,2 (1,1-9,2)	15	7,8 (3,7-11,6)	2	4,8 (0,6-15,8)
Cefalea	11	3	1,9 (0,2-7,1)	7	3,6 (0,7-6,4)	1	2,3 (0,1-2,3)
Eritema en zona de aplicación	9	7	4,5 (0,3-8,3)	2	1,0 (0,1-3,6)	0	0,0
Erupción cutánea	3	2	1,3 (0,2-6,4)	1	0,5 (0,0-2,8)	0	0,0
Inflamación zona de aplicación	3	3	1,9 (0,6-7,7)	0	0,0	0	0,0
Vómitos	3	2	1,3 (0,2-6,4)	1	0,5 (0,0-2,8)	0	0,0
Otras	10	4	2,6 (0,5-9,0)	6	3,1 (0,4-5,7)	0	0,0

No se observaron diferencias significativas entre cada tipo de RAM y los grupos de edades, aunque en los ancianos solo se presentaron fiebre, dolor en el sitio de inyección y cefalea y en los adultos no se presentaron casos de inflamación.

Otros tipos de RAM fueron fatiga, disnea, endurecimiento en la zona de aplicación, dolor en el brazo de la inyección, escalofríos, malestar general y dolor muscular.

Conocer las RAM de un medicamento en cada grupo de edad permite alertar a prescriptores y pacientes y contribuye a la adhesión del tratamiento; si el prescriptor y el paciente conocen que puede aparecer fiebre durante el uso de FT, se evitan preocupaciones y fracasos en la terapéutica, pues su aparición sin aviso previo puede hacer pensar que el fármaco falló y provocar cambios innecesarios de medicación. Esto importante sobre todo para medicamentos que se prescriben para disminuir un riesgo más que para tratar síntomas; si su empleo ocasiona malestar o daño al paciente es poco probable que continúe el tratamiento tal como le fue prescrito.

En la Tabla 9 se exponen las RAM según el sexo. La fiebre predominó en ambos sexos, 8,5 pacientes de cada 100 del sexo masculino (3,8-13,2) y 6 de cada 100 pacientes del sexo femenino (2,7-9,2). La cefalea se presentó más en las féminas, 4,3 pacientes de cada 100 de ese sexo (1,5-7,1). No se observaron diferencias significativas entre sexos y tipo de RAM.

Tabla 9. Pacientes según tipos de reacción adversa presentadas durante el tratamiento con factor de transferencia y sexo

Reacciones adversas	Total	Femenino (N=234)		Masculino (N=153)	
		No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Fiebre	27	14	6,0 (2,7-9,2)	13	8,5 (3,8-13,2)
Dolor en el sitio de la inyección	22	12	5,1 (2,1-8,2)	10	6,5 (2,3-10,8)
Cefalea	11	10	4,3 (1,5-7,1)	1	0,7 (0,0-3,6)
Eritema en zona de aplicación	9	5	2,1 (0,7-4,9)	4	2,6 (0,7-6,6)
Erupción cutánea	3	2	0,9 (0,1-3,1)	1	0,7 (0,0-3,6)
Inflamación zona de aplicación	3	1	0,4 (0,0-2,4)	2	1,3 (0,2-4,6)
Vómitos	3	2	0,9 (0,1-3,1)	1	0,7 (0,0-3,6)
Otras	10	8	3,4 (0,9-6,0)	2	1,3 (0,2-4,6)

Otros tipos de RAM como fatiga, escalofríos, disnea, dolor en el brazo de la inyección y endurecimiento en la zona de aplicación sólo se presentaron en pacientes del sexo femenino;

malestar general y dolor muscular se presentaron en igual cantidad de pacientes de ambos sexos.

La cefalea es un síntoma que se presenta más en mujeres que en hombres y tiene múltiples causas, entre éstas se incluyen algunos medicamentos. Sólo en un paciente este evento se clasificó como probable y fue en un hombre; el resto obtuvo calificación de posible, pues existieron causas que también podían explicarla. Para poder confirmar que la cefalea es más que una sospecha de RAM, se necesita un mayor número de observaciones y que éstas se analicen en estudios controlados. Mientras tanto, los médicos y los pacientes deben conocer que es posible la aparición de cefalea durante el tratamiento con FT.

En la Tabla 10 se analiza la presencia de RAM según el principal motivo de prescripción de FT. Se observó que en todos los casos predominó la no presencia de RAM, sobre todo en la inmunodeficiencia celular y la queratoconjuntivitis alérgica (94,4 de cada 100 pacientes; IC 95% 72,7-99,9) respectivamente. El paciente con herpes zoster no presentó RAM.

Se detectaron diferencias significativas en la presencia de RAM cuando los motivos de prescripción fueron infecciones recurrentes, asma bronquial, herpes simple, inmunodeficiencia celular, queratoconjuntivitis alérgica y neutropenia por citostáticos. Nótese que la mayoría de los intervalos de confianza son muy amplios y por tanto poco informativos, debido al número de pacientes observados en cada uno.

Los pacientes con enfermedades crónicas y polimedicados son más susceptibles de presentar RAM, ⁽²⁾ afirmación que coincide con los resultados pues los pacientes con cáncer tuvieron mayor riesgo de presentar RAM (22,2 de cada 100 pacientes; IC 95% 2,8-60,0).

Tabla 10. Pacientes según presencia de reacciones adversas durante el tratamiento con factor de transferencia y principal motivo de prescripción

Principal motivo de prescripción	Total	RAM			
		SI		NO	
		No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Infecciones recurrentes	221	40	18,1 (12,8-23,4)	181	81,9 (76,6-87,2)
Asma bronquial	35	7	20,0 (5,3-24,7)	28	80,0 (65,3-94,7)
Herpes simple	19	4	21,1 (6,1-45,6)	15	78,9 (54,4-93,9)
Inmunodeficiencia celular	18	1	5,6 (0,1-27,3)	17	94,4 (72,7-99,9)
Queratoconjuntivitis alérgica	18	1	5,6 (0,1-27,3)	17	94,4 (72,7-99,9)
Neutropenia por citostáticos	15	2	13,3 (1,7-40,5)	13	86,7 (59,5-98,3)
Neoplasia	9	2	22,2 (2,8-60,0)	7	77,8 (40,0-97,2)
Dermatitis atópica	7	1	14,3 (0,4-57,9)	6	85,7 (42,1-99,6)
Herpes zoster	1	0	0,0	1	100,0
Otros	44	7	15,9 (4,0-27,9)	37	84,1 (72,1-96,0)
Total	387	65	16,8 (12,9-20,6)	322	83,2 (79,3-87,1)

Se registraron RAM cuando se utilizó FT en otras indicaciones como rinitis, bronquiectasia, psoriasis, meningitis bacteriana, condiloma acuminado y molusco contagioso (43,8 de cada 100 pacientes con esas indicaciones; 19,8-70,1). Estas indicaciones no aparecen entre las aprobadas por el titular del producto. Estos resultados deben comunicarse a los prescriptores, quienes deberán seleccionar los pacientes tributarios de FT en función de los beneficios, pues como se observa no está exento de provocar RAM.

La Tabla 11 expone las pautas de tratamiento que utilizaron los pacientes según la presencia de RAM. En general predominó la no ocurrencia de RAM con cada pauta, aunque el riesgo puntual de presentarlas fue mayor cuando se utilizó una unidad semanal durante tres meses

(33,3 de cada 100 pacientes con esa pauta; IC 95% 4,3-77,7) y menor cuando se empleó una unidad bisemanal por seis meses (11,1 de cada 100; 0,3-48,3).

No se observaron diferencias significativas en la aparición de las RAM cuando las pautas fueron una unidad semanal por tres meses y dos unidades semanales por dos meses, aunque con el resto de las pautas sí. Sin embargo, estos intervalos de confianza son poco informativos por el tamaño pequeño de personas con esas pautas. Algunos intervalos de confianza son muy amplios debido al bajo número de pacientes que incluyen.

Tabla 11. Pacientes según presencia de reacciones adversas durante el tratamiento con factor de transferencia y pauta

Pautas de tratamiento	Total	RAM			
		SI		NO	
		No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
1 U semanal por tres meses	6	2	33,3 (4,3-77,7)	4	66,7 (22,3-95,4)
1 U semanal por dos meses	142	30	21,1 (14,1-28,2)	112	78,9 (71,8-85,9)
2 U semanales por dos meses	10	2	20,0 (2,5-55,6)	8	80,0 (44,4-97,5)
1 U bisemanal por dos meses	90	12	13,3 (5,8-20,9)	78	86,7 (79,1-94,2)
1 U bisemanal por seis meses	9	1	11,1 (0,3-48,3)	8	88,9 (51,7-99,7)
Otras	130	18	13,8 (7,5-20,2)	112	86,2 (79,8-92,5)
Total	387	65	16,8 (12,9-20,6)	322	83,2 (79,3-87,1)

Otras pautas de tratamiento que también provocaron RAM (13,8 de cada 100 pacientes; 7,5-20,2) fueron una unidad bisemanal o trisemanal por un mes, una unidad bisemanal por más de 7 días y hasta un mes, una unidad trisemanal por dos meses, una unidad 10 días cada mes por tres meses, una unidad semanal por un mes, una unidad trisemanal por tres meses o un año, una unidad diaria por más de 7 días y hasta un mes, una unidad bisemanal por un año, dos unidades semanales por un mes; una unidad tres veces por semana la primera semana, una unidad dos veces por semana durante la segunda semana y a partir de la

tercera semana y por tres meses, una unidad semanal. Estas pautas de tratamiento no las recomienda el productor.

Podría parecer que a mayor exposición mayor riesgo de RAM, pues la mayoría de los pacientes que recibieron una unidad semanal por tres meses no presentó RAM y no sucedió así con los que recibieron una unidad bisemanal por seis meses. Sin embargo, el número de pacientes con esas pautas fue muy pequeño, por lo que este resultado debe ser confirmado en estudios posteriores. Las características de este hemoderivado impiden la realización de estudios farmacocinéticos como curvas dosis-respuesta, esenciales para determinar su actividad farmacológica. Debido a la ausencia de esta información la vigilancia de su prescripción cobra mayor importancia.

Con respecto a la vía de administración, entre los pacientes con RAM predominó el uso de la vía subcutánea, 51 pacientes (78,5 %). Pero al analizar el riesgo, la Tabla 12 muestra que no se observaron diferencias significativas, aunque la estimación puntual del porcentaje menor cuando se utilizó la vía subcutánea (15,1 pacientes de cada 100; IC 95% 11,2-19,1) que cuando se empleó la vía intramuscular (28 pacientes de cada 100; 14,6-41,4).

Tabla 12. Pacientes con reacciones adversas durante el tratamiento con factor de transferencia según vía de administración

Vía de administración	Total	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Intramuscular	50	14	28,0 (14,6-41,4)
Subcutánea	337	51	15,1 (11,2-19,1)
Total	387	65	16,8 (12,9-20,7)

Por vía intramuscular se observó dolor en el sitio de la inyección (cuatro pacientes), cefalea (tres pacientes), erupción cutánea (dos pacientes), fiebre (dos pacientes); dolor en el sitio de la inyección, fiebre, cefalea y náusea (un paciente); otro paciente reportó vómitos y cefalea;

otro más presentó fiebre y cefalea. El resto de las RAM se presentó en pacientes que utilizaron la vía subcutánea.

El dolor en el sitio de la inyección se observó más cuando se empleó la vía subcutánea, 17 pacientes; puede explicarse porque el tejido celular subcutáneo es rico en terminaciones nerviosas libres. ⁽¹⁶²⁾ Estos resultados deben ser valorados en estudios siguientes, mientras tanto los prescriptores deberían indicar el FT por vía subcutánea pues aunque esta vía presentó más reacciones adversas en la zona de administración, éstas fueron leves.

Toda esta información permitió comenzar a construir el perfil de seguridad del FT. El fármaco provocó reacciones adversas como las relacionadas con el sitio de administración, fiebre, cefalea, malestar general, dolor muscular, vómitos, erupción cutánea, escalofrío, fatiga y disnea; la mayoría fueron leves; se presentaron más en los niños, en ellos predominaron fiebre y eritema en la zona de aplicación; en los adultos sobresalió dolor en el sitio de la inyección y en los ancianos fiebre. Estos resultados deben ser incorporados a la ficha técnica y el prospecto de FT por el productor, la agencia reguladora debe exigir que se cumpla.

IV.1.2 Eventos y reacciones adversas un año después del tratamiento

Durante el año siguiente al término del tratamiento se registraron 80 eventos en 39 pacientes. La Tabla 13 expone que los sistemas u órganos más afectados fueron digestivo (23,7 %; IC 95% 13,8-33,7), cardiovascular (18,8 %; 9,6-27,9) y el organismo en general (15 %; 6,6-23,5).

El evento adverso más frecuente en el sistema cardiovascular fue la muerte, que se presentó en 10 niños, fallecieron debido a neoplasias que presentaban antes del tratamiento, como rhabdomyosarcoma cervical, tumor del tallo cerebral, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, retinoblastoma y leucemia linfocítica aguda; recibieron FT para mejorar la neutropenia causada

por los citostáticos. Como establece la OMS en la terminología de clasificación de las RAM, ⁽¹⁰³⁾ estas muertes se incluyeron dentro de este sistema.

Los sistemas de órganos afectados no coincidieron de forma total con lo observado durante el tratamiento, pero se volvió a observar afectación del aparato digestivo y el organismo en general entre los principales.

Al analizar la imputabilidad, ningún evento se consideró definitivo o probable.

Tabla 13. Eventos adversos después del tratamiento con factor de transferencia según sistema u órgano afectado

Sistema u órgano afectado	Evento (n) N=80	No.	% (IC 95%)
Digestivo	Diarrea (8), dolor abdominal (3), vómito (1) constipación (1), gastritis (1), náusea (1), quiste hepático (1), hemorragia digestiva y gingival (1), aumento de transaminasas (2)	19	23,7 (13,8-33,7)
Cardiovascular	Muerte (10), cianosis (2), hipertensión arterial (1), accidente isquémico transitorio (1), trombosis venosa (1)	15	18,8 (9,6-27,9)
General	Fiebre (6), astenia (3), sudoración aumentada (1) erupción cutánea (1) edema facial (1)	12	15,0 (6,6-23,5)
Sistema nervioso	Cefalea (4), convulsión (1) hipertensión intracraneal (1), parestesia (1)	7	8,7 (1,9-15,6)
Sistema osteomioarticular	Artralgia (4), dolor lumbar (1), dolor muscular (1), fractura de un diente (1)	7	8,7 (1,9-15,6)
Genitourinario	Cistitis (1), trastorno del testículo (1), aborto espontáneo (1), embarazo ectópico (1), cáncer de mama (1), hematuria (1)	6	7,6 (1,1-13,9)
Respiratorio	Disnea (2), faringitis (2), tos (1)	5	6,3 (2,1-14,0)
Piel	Eritema generalizado (1), prurito (1) urticaria (1), alopecia (1)	4	5,0 (1,4-12,3)
Hemolinfopoyetico	Anemia	2	2,5 (0,3-8,7)
Visión	Conjuntivitis	1	1,2 (0,0-6,8)
Psiquiatría	Esquizofrenia	1	1,2 (0,0-6,8)
Sistema nervioso autónomo	Lipotimia	1	1,2 (0,0-6,8)

La Tabla 14 muestra que solo seis eventos (7,6 %; IC 95% 1,1-13,9) se evaluaron como posibles. La mayoría se clasificó como no relacionados (80 %; 70,6-86,4).

Se consideraron posibles los eventos dolor muscular, astenia, artralgia, fiebre, disnea y erupción cutánea. En todos los casos existió una secuencia temporal adecuada pero había otras causas que también podían explicarlos.

Tabla 14. Eventos adversos después del tratamiento con factor de transferencia según imputabilidad

Imputabilidad	No.	%* (IC 95%)
Posible	6	7,6 (1,1-13,9)
Condicional	4	5,0 (1,4-12,3)
No relacionado	64	80,0 (70,6-86,4)
No evaluable	6	7,6 (1,1-13,9)

* N=80

Los eventos clasificados condicionales fueron astenia, lipotimia, esquizofrenia y cáncer de mama. Los dos primeros se reportaron en pacientes con antecedentes de varias enfermedades, pero apenas declararon consumir medicamentos, por lo que la información fue dudosa. La esquizofrenia se presentó un año después del tratamiento en un paciente de 19 años con linfoma de Hodgkin, resultó confuso que este paciente no experimentara ningún otro suceso desfavorable durante el año siguiente al tratamiento, por lo que se dudó de la calidad de la información suministrada. El evento cáncer de mama se reportó cinco meses después del tratamiento, pero no quedó clara la fecha del diagnóstico.

Dentro de los eventos no relacionados con el uso de FT se incluyó la muerte de 10 niños, quienes fallecieron entre uno y dos meses después de la exposición al FT. En ellos se presentaron otros eventos -tampoco relacionados con FT- como hipertensión endocraneal, convulsión, hemorragia digestiva y gingival, diarreas, dolores abdominales, sudoración aumentada, cianosis, vómito, fiebre, hematuria, eritema generalizado, prurito, aumento de las

transaminasas, cefalea, artralgia y disnea. Para el resto de los eventos no relacionados la secuencia temporal no fue plausible y había antecedentes patológicos personales que también podían provocarlos.

Seis eventos no se evaluaron porque la información fue insuficiente. Estos fueron cefalea, varicocele, quiste hepático, fiebre, trombosis venosa y aumento de transaminasas.

El análisis de la imputabilidad estableció que sólo seis eventos eran reacciones adversas atribuidas al FT (eventos posibles), el 100 % de ellas fueron leves.

La Tabla 15 indica que la RAM se presentaron en cinco pacientes (tasa de 1,8 de cada 100 pacientes; IC 95% 0,6- 4,1). Los adultos presentaron más riesgo (3,2 pacientes de cada 100; 0,9-8,0) que los niños (0,8 de cada 100; 0,0-4,4). En los ancianos ningún evento se consideró RAM. No se observaron diferencias significativas entre niños y adultos.

Tabla 15. Pacientes con reacciones adversas después del tratamiento con factor de transferencia según grupo de edad

Grupo de edad	Total	No.	Tasa x 100 (IC 95 %)
Niños	125	1	0,8 (0,0-4,4)
Adultos	125	4	3,2 (0,9-8,0)
Ancianos	32	0	0,0
Total	282	5	1,8 (0,6-4,1)

Todos eran del sexo femenino; en adultos se presentó artralgia, fiebre, dolor muscular y astenia, mientras que erupción cutánea y disnea se presentó en una niña.

Con relación a la información obtenida durante el tratamiento con FT, se vuelve a observar que la población de 60 y más años no figura entre las que más RAM presentó. Sobre los motivos de prescripción, cuatro pacientes lo recibieron por presentar infecciones recurrentes y otro por asma bronquial.

Durante el tratamiento también se reportaron los eventos artralgia y astenia, pero no fueron considerados RAM por FT. Esta vez se registraron en otros pacientes que se expusieron nuevamente al FT durante este periodo. En opinión de la autora estas RAM no deben considerarse de aparición tardía, pues erupción cutánea y disnea se presentaron en la semana siguiente al término del tratamiento y el resto coincidió con re exposición a FT en los pacientes que las presentaron.

Un año después del tratamiento con FT el perfil de seguridad del fármaco se enriqueció, pues se observó que también puede provocar artralgia y astenia y que las reacciones adversas se manifiestan tras el consumo reciente del medicamento.

IV.1.3 Eventos y reacciones adversas a largo plazo

Se determinaron los eventos adversos presentados en 356 pacientes luego de seis a ocho años de la exposición al FT.

La Tabla 16 revela que los eventos más observados en esta etapa fue muerte de 12 pacientes (12,4%; IC 95% 5,3-19,4); hipertensión arterial y diabetes mellitus en ocho pacientes cada uno (8,2%; 2,3-14,2), infecciones de transmisión hemática en seis (6,2 %; 0,9-8,5) y cáncer en cuatro pacientes (4,1%; 1,1-10,2).

Tabla 16. Eventos adversos reportados a largo plazo según tipo

Tipo de evento	No.	% (IC 95 %)
Muerte	12	12,4 (5,3-19,4)
Hipertensión arterial	8	8,2 (2,3-14,2)
Diabetes mellitus	8	8,2 (2,3-14,2)
Infecciones de transmisión hemática	6	6,2 (0,9-8,5)
Cáncer	4	4,1 (1,1-10,2)
Otros	59	60,8 (50,6-71,1)

* N=97

Las causas de muerte de los 12 pacientes que fallecieron en el periodo de estudio fueron infarto agudo del miocardio (cuatro pacientes); cáncer de pulmón (tres pacientes); coma alcohólico, infección respiratoria, tromboembolismo pulmonar, parálisis cerebral infantil y linfoma no Hodgkin, un paciente en cada caso.

Las infecciones de transmisión hemática fueron hepatitis C (tres pacientes), hepatitis B (dos pacientes) y mononucleosis en un paciente cada uno.

El evento cáncer se presentó en cuatro pacientes (tres con cáncer de pulmón y una con cáncer de mama).

Otros eventos registrados (60,8%;50,6-71,1) fueron infarto agudo del miocardio, asma bronquial y glaucoma en cuatro pacientes cada uno; epilepsia en tres pacientes; gastritis, insuficiencia renal, enfermedad celiaca y artritis reumatoide en dos pacientes cada uno; cefalea, miopía, trombopatía, foliculosis, anemia, condromalacia, escoliosis, litiasis renal, obesidad, síndrome mala absorción, alergia, pie equino en hijo de madre expuesta, cataratas, litiasis vesicular, dermatitis seborreica, enfisema, fibromialgia, migraña, hiperesplenismo, ulcera gástrica, desprendimiento de retina, hipoacusia, enfermedad cerebrovascular, bronquiectasia, hernia hiatal, insomnio, cardiopatía isquémica, colitis ulcerativa, neuropatía, esclerodermia, divertículos intestinales, psoriasis, coma alcohólico, infección respiratoria, tromboembolismo pulmonar y verrugas vulgares en un paciente cada uno.

Giezen refiere que la probabilidad de que un medicamento biológico reciba una advertencia de seguridad es de 14 % después de los tres años en el mercado y aumenta a 29 % a los 10 años, aunque casi el 50 % de ellas están relacionadas con trastornos generales, los ocasionados por la vía de administración parenteral así como las infecciones. ⁽³⁰⁾

Durante las primeras observaciones de esta investigación no se registraron infecciones de transmisión hemática y resultó alentador que fueron pocos en este periodo. No se reportó infección por VIH. Sin embargo, la vigilancia debe continuar y apoyarse en estudios serológicos, pues se conoce que estas infecciones pueden ser asintomáticas, por lo que estos eventos pudieron haberse presentado y no ser reportados.

Un sesgo de memoria pudo estar presente en los pacientes, pues se preguntaba de forma retrospectiva sobre los eventos presentados y los medicamentos consumidos. El hecho de preguntar por enfermedades graves -infecciones de transmisión hemática y cáncer- pudo compensarlo, pues difícilmente los pacientes o familiares los olvidarían.

Llama la atención que se utilizó FT en una mujer de 36 años que estaba embarazada al recibir el tratamiento, aunque ella lo desconocía. En este caso se violó un principio importante del uso de medicamentos, pues siempre debe pensarse en la posibilidad de embarazo ante una mujer en edad fértil a la que se indica un fármaco, ⁽¹⁶³⁾ sobre todo cuando éste no se recomienda o no se conoce su seguridad durante la gestación.

Con relación a la imputabilidad, ningún evento se consideró definitivo, probable o posible, por lo que en esta etapa de observación no se registraron RAM por FT.

En la Tabla 17 se aprecia que 68 % (IC 95% 58,2-77,8) de los eventos se consideró condicional y 31,9 % (22,2-41,8) no relacionados con el uso de FT.

Tabla 17. Eventos adversos registrados a largo plazo según imputabilidad

Imputabilidad	No.	%* (IC 95 %)
Condicional	66	68,0 (58,2-77,8)
No relacionada	31	32,0 (22,2-41,8)

* N=97

Entre los eventos condicionales se consideró el evento cáncer de pulmón registrado en dos pacientes, cuyo diagnóstico se realizó 3 y 5 años después de la exposición a FT, con

desenlace fatal. Uno se presentó en un hombre de 78 años, tratado por infecciones oftalmológicas a repetición; el otro en una mujer de 59 años, tratada por sepsis respiratorias a repetición. También clasificó como condicional el evento cáncer de mama, diagnosticado seis años después del tratamiento con FT, en una paciente de 52 años quien recibió el medicamento por presentar queratoconjuntivitis alérgica. A pesar que estos eventos no se consideraron RAM, deben ser vigilados pues puede modificarse su atribución al fármaco.

Los eventos no relacionados con FT incluyeron las infecciones de transmisión hemática, cáncer de pulmón en un paciente y la muerte de 10 pacientes, entre otros.

Las infecciones se presentaron entre dos y seis años después de la exposición al FT, la mayoría en pacientes adultos con antecedentes de presentar infecciones a repetición antes del uso de FT y que se habían expuesto a otros hemoderivados en el periodo analizado. Para los eventos hepatitis C o B, las fechas del diagnóstico fueron muy precisas. Los cinco pacientes con estos eventos se realizaron análisis consecutivos (transaminasa glutámico pirúvica, antígeno superficie hepatitis B, anticuerpo contra el virus de la hepatitis C) para determinar la presencia de hepatitis, tres de ellos por el seguimiento de su enfermedad de base -litiasis renal e insuficiencia renal crónica, y los otros dos por otros motivos. El diagnóstico se produjo luego de varios resultados negativos siguientes a la exposición de FT.

Aunque el periodo de ventana para infecciones por el virus de la hepatitis C, hepatitis B y del VIH es corto (aproximadamente 32, 38 y 60 días en cada caso), ⁽⁸⁸⁾ se vigiló su presencia en esta serie de pacientes años después del tratamiento ante los reportes de la literatura al respecto, ⁽²⁹⁾ y la ausencia de información con el FT.

La mononucleosis infecciosa se presentó en un niño de 13 años que en una ocasión anterior a su exposición al FT había padecido esta enfermedad; además estuvo en contacto con otros

fármacos por padecer de esofagitis distal crónica y el evento se manifestó a los dos años de recibir el FT.

Se consideró también no relacionada con FT la muerte de diez pacientes porque no existió una plausibilidad biológica favorable y la causa se correspondió más con la enfermedad de base. Por ejemplo cuatro pacientes que fallecieron por infarto del miocardio, mujeres entre 54 y 88 años, tenían antecedentes de hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular y las muertes se produjeron cinco a siete años después del tratamiento. Otro caso fue un hombre de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alergia al yodo, falleció por tromboembolismo pulmonar seis años después del tratamiento con FT. También la de un hombre de 54 años por cáncer de pulmón, fumador desde joven, a quien se le diagnosticó esta enfermedad un año después de la exposición a FT. Un paciente de 53 años falleció por coma alcohólico y otro de 69 años por bronconeumonía tres años después del tratamiento, con antecedentes de infecciones respiratorias frecuentes. En otros dos casos no existió secuencia temporal, los dos pacientes presentaban la enfermedad que les provocó la muerte antes del tratamiento, parálisis cerebral infantil y linfoma no Hodgkin.

Estos resultados también contribuyeron a establecer el perfil de seguridad de FT, pues se observó que varios años después del tratamiento no se observaron reacciones adversas a largo plazo, sobre todo las que necesitan un mayor tiempo para expresarse, como el cáncer.

IV.2 Características de la prescripción de factor de transferencia

La prescripción de FT se analizó en los 425 pacientes incluidos en la investigación. Se observó que no se ajustó a las regulaciones aprobadas y se cometieron violaciones de la prescripción, situación que puede provocar RAM y aumento de los costos. No se encontró

información publicada sobre el uso de FT en la práctica clínica, por lo que la comparación con otros autores es escasa.

En la Tabla 18 se observa la distribución de los 425 pacientes por grupos de edad según sexo. Los niños representaron el 43,1% (IC 95 % 38,2-47,9), los adultos 46,8% (42,0-51,7) y los ancianos 10,1% (7,1-13,1). Como se evidencia el porcentaje de niños y adultos estudiados no presenta diferencias significativas, mientras que el porcentaje de ancianos estudiados es mucho menor, mostrándose diferencias significativas entre ancianos y niños, así como entre ancianos y adultos. Predominaron los pacientes del sexo femenino (60,2%; 55,5- 65,0) sobre los del masculino (39,8%; 35,0-44,5), detectándose diferencias significativas entre ambos sexos.

Se encontraron también diferencias significativas en las distribuciones por grupos de edad según sexo de los pacientes, lo que debe atribuirse a que en los niños menos de la mitad pertenecen al sexo femenino, mientras que en los otros grupos la mayoría de los pacientes pertenecen a este sexo.

Tabla 18. Pacientes tratados con factor de transferencia según grupo de edad y sexo

Grupo de edad	Sexo				Total No.
	Femenino		Masculino		
	No.	%	No.	%	
Niños	79	43,2	104	56,8	183
Adultos	144	72,4	55	27,6	199
Ancianos	33	71,7	10	28,3	43
		X ² = 39,3617	gl= 2	p= 0,0000	

La alta exposición al FT en niños puede estar relacionada con el hecho de que en estas edades son frecuentes las infecciones respiratorias recurrentes, ^(52,164) para las que se suele prescribir el medicamento. De igual forma, el predominio de las mujeres adultas y de la tercera edad en este estudio coincide con la afirmación de que ellas están más expuestas al consumo de medicamentos que los hombres, porque son más dadas a expresar su malestar

y acudir al médico o que las condiciones materiales de vida y sus funciones maternas, domésticas, sexuales, entre otras, conllevan a una mayor morbilidad asociada. ^(2,165)

Por su parte, el FT se indicó más en aquellos atendidos en la consulta externa del hospital, 399 pacientes (93,9 %; IC 95 % 91,5-96,3) que en hospitalizados, 26 pacientes (6,1 %; 3,7-8,5), con diferencias significativas entre estos porcentajes.

En el momento de la investigación esta observación fue contradictoria porque era un medicamento de uso intrahospitalario. La presentación de los resultados del EUM en reuniones propias de la investigación y en eventos científicos ⁽¹⁶⁶⁾ influyó en cambios de la distribución y venta de FT. Antes de la investigación, en algunos hospitales se vendía el FT a los pacientes atendidos en la consulta externa en la farmacia intrahospitalaria, pero en otros hospitales se entregaba de forma gratuita al paciente. En el clima que se propició se identificaron estas diferencias y se modificó el nivel de distribución, desde entonces se distribuye también a la farmacia vinculada al hospital y dejó de incluirse en los gastos del hospital cuando se indica en consulta externa. Estos resultados confirman la utilidad de los EUM para detectar problemas de la práctica asistencial.

Los principales motivos para la prescripción de FT se muestran en la Tabla 19, según los grupos de edad. Las infecciones recurrentes constituyeron la mayoría (56,7 %; IC 95 % 51,9-61,5), seguidos de asma bronquial (9,2 %; 6,3-12,0), herpes simple (5,2 %; 3,0-7,4), queratoconjuntivitis alérgica (4,7 %; 2,6-6,8) e inmunodeficiencia celular (4,5 %; 2,4-6,6); el resto presentó frecuencias menores.

El empleo de este hemoderivado para infecciones recurrentes predominó en todos los grupos de edad. En niños también fue frecuente su uso para asma bronquial y para la neutropenia causada por citostáticos (7,7 %; 3,5-11,8) en ambos casos. En adultos se prescribió además

para asma bronquial (12,1 %; 7,3-16,8) y herpes simple (8 %; 4,0-12,1). En los ancianos también predominó su uso en pacientes con inmunodeficiencia celular (9,3 %; 2,6-22,1).

Tabla 19. Pacientes según principal motivo de prescripción de factor de transferencia y grupo de edad

Motivo de prescripción	Niños N=183		Adultos N=199		Ancianos N=43		Total	
	No.	% (IC 95%)	No.	% (IC 95%)	No.	% (IC 95%)	No.	% (IC 95%)
Infecciones recurrentes	122	66,7 (59,6-73,8)	98	49,2 (42,0-56,4)	21	48,8 (32,7-64,9)	241	56,7 (51,9-61,5)
Asma bronquial	14	7,7 (3,5-11,8)	24	12,1 (7,3-16,8)	1	2,3 (0,1-12,3)	39	9,2 (6,3-12,0)
Herpes simple	5	2,7 (0,9-6,3)	16	8,0 (4,0-12,1)	1	2,3 (0,1-12,3)	22	5,2 (3,0-7,4)
Queratoconjuntivitis alérgica	9	4,9 (1,5-8,3)	8	4,0 (1,0-7,0)	3	7,0 (1,5-19,1)	20	4,7 (2,6-6,8)
Inmunodeficiencia celular	3	1,6 (0,3-4,7)	12	6,0 (2,5-9,6)	4	9,3 (2,6-22,1)	19	4,5 (2,4-6,6)
Neutropenia por citostáticos	14	7,7 (3,5-11,8)	1	0,5 (0,0-2,8)	0	0,0	15	3,5 (1,7-5,4)
Dermatitis atópica	8	4,4 (1,1-7,6)	4	2,0 (0,6-5,1)	1	2,3 (0,1-12,3)	13	3,1 (1,3-4,8)
Neoplasia	0	0,0	6	3,0 (0,4-5,6)	3	7,0 (1,5-19,1)	9	2,1 (0,6-3,6)
Herpes zoster	0	0,0	1	0,5 (0,0-3,0)	0	0,0	1	0,2 (0,0-1,3)
Otros	8	4,4 (1,1-7,6)	29	14,6 (9,4-19,7)	9	20,9 (7,6-34,6)	46	10,8 (7,8-13,9)

Se observaron diferencias significativas entre niños y adultos cuando FT se prescribió para infecciones recurrentes, neutropenia por citostáticos y otros motivos de prescripción. No se prescribió FT en niños por neoplasia y herpes zoster, ni en ancianos con neutropenia por citostáticos y herpes zoster.

Las infecciones recurrentes fueron de tipo respiratorias, giardiasis, en piel y mucosas, sepsis urinaria e infecciones mixtas en un mismo paciente (otitis, bronconeumonía, catarro, faringoamigdalitis, candidiasis oral o vaginal, giardiasis, sepsis urinarias, piodermitis, conjuntivitis, hepatitis e hidradenitis).

Otros motivos de prescripción (10,8 %; 7,8-13,9) incluyeron uveítis, úlcera corneal, conjuntivitis por estafilococos, endoftalmitis post quirúrgica, queratitis, ojo seco, gingivo-estomatitis, meningitis bacteriana, otitis aguda, condiloma acuminado, molusco contagioso, sinovitis de cadera, diarreas crónicas, rinitis, bronquiectasia, psoriasis, dermatitis cenicienta, síndrome de la línea media, inflamación de las cuerdas vocales y lupus eritematoso. Estas indicaciones no están incluidas dentro de las aprobadas, lo que constituye una violación de la racionalidad de la prescripción.

Para realizar una prescripción racional se tienen en cuenta cuatro criterios fundamentales: efectividad máxima, daños mínimos, pauta de administración del medicamento cómoda y menor coste posible. De ellos, el primero es el que guía la selección de un medicamento. (163,167,168) Según el principio ético de la beneficencia, la elección del medicamento debe obedecer a criterios de eficacia, información completa y suficiente sobre dosificación y reacciones adversas, entre otros aspectos. (169)

Pudo suceder que los médicos no anotaron el verdadero motivo de prescripción de FT, a pesar de los métodos utilizados para evitar este sesgo, pues se conoce que algunos están asociados a inmunodeficiencia celular. Sin embargo, no identificar el verdadero motivo haría dudosa la selección del fármaco. También es probable que hayan supuesto, de forma indebida, eficacia al producto en afecciones en las cuales puede haber participación del sistema inmune en su fisiopatología.

Un EUM posterior a este estudio analiza 506 prescripciones de FT en provincias cubanas y encuentra que la inmunodeficiencia celular fue la indicación más frecuente y sospechan una sobreutilización del fármaco al no demostrarse inmunodeficiencia en los pacientes. (170)

Cuando un medicamento se prescribe fuera de lo contemplado en su ficha técnica, no pueden garantizarse ni la eficacia ni la seguridad de este uso. Por tanto, un medicamento sólo

debería utilizarse en las indicaciones terapéuticas recogidas en su ficha técnica, información que debe actualizarse con los resultados de nuevos estudios tras la autorización. ^(171,172)

En ocasiones este tipo de prescripción está justificada, pues se recomienda en guías de práctica clínica a partir de bajos niveles de evidencia así como en niños, ancianos, embarazadas o mujeres que lactan, donde no se realiza investigación y no hay alternativa, pero los médicos que la realizan deben considerar la relación riesgo-beneficio en cada caso; además, esta práctica puede crear falsas expectativas en el paciente y es muy frecuente con los medicamentos biológicos; ⁽¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾ como estos medicamentos son caros, la valoración del costo del tratamiento cobra mayor importancia. En el presente estudio predominó en los adultos la prescripción de FT en indicaciones no autorizadas -29 pacientes de los 46 con estas indicaciones-, hallazgo que no se justifica pues no se encontraron publicaciones que lo recomienden.

Los resultados indican prácticas inadecuadas de selección de medicamentos, basadas más en la experiencia personal que en los resultados de las investigaciones y quizás en la falta de directrices terapéuticas para el tratamiento de esas enfermedades en las instituciones participantes. Si se tiene en cuenta que el costo para el paciente de un bulbo (una unidad) de FT es \$ 11 CUP y que el costo de un tratamiento tipo –una unidad semanal o dos veces por semana durante dos o cuatro meses – oscilaría entre \$ 88 y \$ 352 CUP, cifras considerables para la mayoría de los pacientes cubanos, su indicación en enfermedades para las que el medicamento no está autorizado se justifica menos aún.

Los titulares del producto deberían considerar realizar ensayos clínicos para establecer la eficacia de FT, sobre todo en la uveítis, la úlcera corneal, la conjuntivitis por estafilococos y la endoftalmitis post quirúrgica, que representaron la mayoría de las indicaciones no registradas en este estudio. Además, la autora considera oportuno promover medidas educativas entre

los prescriptores que destaquen la magnitud del daño del uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas, así como de gestión para estructurar y orientar las decisiones en terapéutica, como es la elaboración y aplicación de protocolos de tratamiento para las enfermedades dónde se prescribió FT así como comités fármaco-terapéuticos funcionales que auditen su empleo.

También se observó que los prescriptores usaron, en los "motivos de indicación de FT", términos que no identifican enfermedades; esto es frecuente cuando se confeccionan recetas médicas y certificados de medicamentos. La Dirección Nacional de Medicamentos debe analizar e intervenir en esta situación, pues afecta la calidad de la información que se utiliza en investigaciones propias de la Farmacoepidemiología.

Con relación a los estudios inmunológicos previos al tratamiento, se observó que éstos no se indicaron en 255 pacientes (60 %; IC 95% 55,2-64,8) y se detectó diferencia significativa con respecto al porcentaje de pacientes a quienes sí se les indicaron estos estudios (40 %; 35,2-44,8).

La Tabla 20 expone que se indicaron más a adultos (47,2 %) que a niños (34,4 %) y ancianos (30,2 %) y que se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad con relación a la indicación previa de estudios inmunológicos.

Tabla 20. Pacientes según estudios inmunológicos previos al tratamiento con factor de transferencia y grupos de edad

Grupos de edad	Estudios inmunológicos previos				Total No.
	No.	Si %	No. No	%	
Niños	63	34,4	120	65,6	183
Adultos	94	47,2	105	52,8	199
Ancianos	13	30,2	30	69,8	43
	X ² = 8,4199		gl= 2		p= 0,0148

Después del tratamiento no se realizaron estudios a los pacientes. Para la prescripción de este inmunomodulador se tuvo más en cuenta la clínica del paciente que los exámenes inmunológicos, que confirman el diagnóstico de la inmunodeficiencia celular. En este resultado pudo influir la no disponibilidad de las técnicas o reactivos necesarios, hecho detectado en las visitas de control realizadas a los hospitales; como en las edades extremas de la vida son más frecuentes los estados de inmunodeficiencia, ⁽⁵²⁾ quizás los médicos priorizaron comprobar el déficit celular en los adultos.

Esta situación llevó a obviar el cuarto paso del método clínico: contrastar el diagnóstico presuntivo con pruebas de laboratorio. ⁽¹⁷⁶⁾ Esto contribuye a la sobreutilización del fármaco y por tanto a un aumento de los costos; el MINSAP debe valorar la limitación de recursos que existe para adquirir los kits diagnósticos que ratifican la inmunodeficiencia celular, pues quizás se expone a los pacientes a tratamientos innecesarios y al peligro potencial de sus reacciones adversas.

En la Tabla 21 se muestra que los estudios inmunológicos previos al tratamiento se indicaron más en pacientes con inmunodeficiencia celular (89,5 %; IC 95% 66,8-98,9), seguido de aquellos con herpes simple (68,2 %; 45,1-86,1) y neoplasia (66,7 %; 29,9-92,5).

Estos estudios se indicaron menos en pacientes con queratoconjuntivitis alérgica (80,0; 56,3-94,3), cuando el FT se prescribió por otros motivos (78,3 %; 65,2-91,3) y en pacientes con infecciones recurrentes (61,0 %; 54,6-67,4), entre otros. No se ordenaron en los pacientes con neutropenia por citostáticos ni en el paciente con herpes zoster.

Se observó diferencia significativa con relación a la indicación de estudios inmunológicos previos entre los pacientes con infecciones recurrentes, queratoconjuntivitis alérgica, inmunodeficiencia celular y los que tenían otros motivos de prescripción. La mayoría de los

intervalos de confianza son muy amplios y poco informativos debido al pequeño número de casos de cada motivo de prescripción.

Tabla 21. Pacientes según estudios inmunológicos previos al tratamiento con factor de transferencia y principal motivo de prescripción

Principal motivo de prescripción	Total	Estudios inmunológicos previos			
		Sí		No	
		No.	% (IC 95%)	No.	% (IC 95%)
Infecciones recurrentes	241	94	39,0 (32,6-49,4)	147	61,0 (54,6-67,4)
Asma bronquial	39	18	46,1 (29,2-63,1)	21	53,8 (36,9-70,8)
Herpes simple	22	15	68,2 (45,1-86,1)	7	31,8 (13,9-54,9)
Queratoconjuntivitis alérgica	20	4	20,0 (5,7-43,7)	16	80,0 (56,3-94,3)
Inmunodeficiencia celular	19	17	89,5 (66,8-98,9)	2	10,5 (1,3-33,1)
Neutropenia por citostáticos	15	0	0,0	15	100,0
Dermatitis atópica	13	6	46,1 (19,2-74,9)	7	53,8 (25,1-80,8)
Neoplasia	9	6	66,7 (29,9- 92,5)	3	33,3 (7,5-0,0)
Herpes zoster	1	0	0,0	1	100,0
Otros	46	10	21,7 (8,7-34,7)	36	78,3 (65,2-91,3)

No realizar estudios inmunológicos en pacientes con enfermedades tributarias al uso del fármaco es irracional, quizás no tenían inmunodepresión pero recibieron el fármaco. Pero no realizarlos en pacientes con enfermedades en las que el fármaco no está aprobado, como aquellos con otros motivos de prescripción (78,3 %; 65,2-91,3) es criticable y reafirma la observación de que existió error en la prescripción.

La Tabla 22 muestra que las pautas de tratamiento más utilizadas fueron una unidad semanal durante dos meses (40,0 %; 35,2-44,8) y una unidad bisemanal por dos meses (21,2 %; 17,2-25,2). La primera pauta fue la que más se empleó en niños (71 %; 64,2-77,9), mientras que la segunda se indicó más en adultos (34,2 %; 27,3-41,0) y en ancianos (27,9 %; 13,3-42,5).

Tabla 22. Pacientes según pautas de tratamiento con factor de transferencia y grupos de edad

Pautas de tratamiento	Niños N=183		Adultos N=199		Ancianos N=43		Total	
	No.	% (IC95%)	No.	% (IC95%)	No.	% (IC95%)	No.	% (IC95%)
1 U semanal por dos meses	130	71,0 (64,2-77,9)	35	17,6 (12,0-23,1)	5	11,6 (3,9-25,1)	170	40,0 (35,2-44,8)
1 U bisemanal por dos meses	10	5,5 (1,9-9,0)	68	34,2 (27,3-41,0)	12	27,9 (13,3-42,5)	90	21,2 (17,2-25,2)
2 U semanales por dos meses	0	0,0	8	4,0 (1,0-7,0)	2	4,7 (0,6-15,8)	10	2,4 (0,8-3,9)
1 U bisemanal por tres meses	2	1,1 (0,1-3,9)	5	2,5 (0,8-5,8)	3	7,0 (1,5-19,1)	10	2,4 (0,8-3,9)
1 U bisemanal por seis meses	1	0,5 (0,0-3,0)	4	2,0 (0,6-5,1)	4	9,3 (2,6-22,1)	9	2,1 (0,0-2,9)
1 U semanal por tres meses	6	3,3 (0,4-6,1)	0	0,0	0	0,0	6	1,4 (0,2-2,7)
1 U diaria hasta siete días	3	1,6 (0,3-4,7)	1	0,5 (0,0-2,8)	1	2,3 (0,1-12,3)	5	1,2 (0,4-2,7)
Otras	31	16,9 (11,2-22,6)	78	39,2 (32,2-46,2)	16	37,2 (21,6-52,8)	125	29,4 (25,0-33,9)

El FT no se prescribió en los niños en pauta de dos unidades semanales por dos meses y en adultos y ancianos de una unidad semanal por tres meses. Se observaron diferencias significativas entre niños y adultos, así como entre niños y ancianos con relación a una unidad semanal por dos meses y una unidad bisemanal por dos meses.

En otras pautas se incluyó el uso de dos unidades diarias por siete días, una o dos unidades diarias por más de siete días y hasta un mes, una unidad dos o tres veces por semana durante menos de un mes, dos unidades en días alternos durante menos de un mes, una o dos unidades bisemanales por un mes, una unidad tres veces por semana durante dos, tres o seis meses; una unidad dos o tres veces por semana durante un año, una unidad semanal por cuatro meses, una unidad 10 días cada mes por dos, tres o cuatro meses, una o dos unidades cada 10 días por dos o cuatro meses; una unidad cada 10 días por cuatro o seis meses, una unidad trisemanal la primera semana, una unidad bisemanal durante la segunda semana y a partir de la tercera semana y por tres meses, una unidad semanal. Ninguna de

ellas está incluida dentro de las aprobadas, pues incumplieron con la frecuencia de administración o con la duración del tratamiento.

Este resultado apoya la observación de uso irracional de FT. Por ejemplo, se utilizaron intervalos entre dosis no recomendados como tres veces por semana, en días alternos, cada 10 días, durante 10 días del mes y diario por más de siete días, así como tratamientos de un año de duración.

Con relación a la dosis -unidades diarias- no se consideró mal uso, pues la poca especificidad que el productor establece para este parámetro lo impidió; ^(27,62) se constató que se emplea indistintamente una o dos unidades de FT en niños, adultos y ancianos.

Al analizar la pauta de tratamiento según los principales motivos de prescripción de FT, se observó que en pacientes con infecciones recurrentes, herpes simple, queratoconjuntivitis alérgica, inmunodeficiencia celular y dermatitis atópica, la pauta más empleada fue una unidad semanal durante dos meses. Los resultados coinciden con Sánchez y colaboradores, ⁽⁷⁹⁾ quienes en pacientes con infecciones recurrentes utilizan esta pauta, pero no con los de otros autores, que emplean en pacientes con estos motivos de prescripción otros esquemas terapéuticos. ^(54,56,58) En los pacientes con asma bronquial se usó más una unidad bisemanal por dos meses, esquema que no utilizan otros autores. ^(74,75)

En indicaciones no aprobadas se emplearon pautas no recomendadas, como una unidad diaria durante 15 días en los que tenían enfermedades oftalmológicas, así como la indicación de más una unidad dos o tres veces por semana durante un año en pacientes con neoplasias. Indicar un medicamento en pautas terapéuticas no recomendadas puede dañar al paciente y provocar gastos innecesarios, sobre todo en pacientes con enfermedades no contempladas en el registro.

A esta situación contribuye la ausencia de información sobre las dosis eficaces para cada indicación, que debe provenir de los ensayos clínicos fase IV; como estos no se han realizado, la ficha técnica de FT y su prospecto apenas se han modificado. Esto puede ser debido a falta de interés comercial en la realización de los estudios, pues la compraventa de hemoderivados disminuyó con el cambio de percepción sobre la seguridad de la sangre tras la aparición del VIH. ⁽⁸⁸⁾ Sin embargo, para mantener el FT en el Cuadro Básico de Medicamentos del país, el titular del producto debería promover la realización de ensayos clínicos que comprueben su efectividad, seguridad y su eficiencia. Del mismo modo, el CECMED debería exigirle al productor esa información.

La Tabla 23 muestra las vías por las que se administró el FT en función de los grupos de edad. En todos los grupos de edad la más utilizada fue la subcutánea (85,2 % en niños, 82,9 % en adultos y 81,4 % en ancianos), sin diferencias significativas entre ellos.

Tabla 23. Pacientes según vías de administración de factor de transferencia y grupos de edad

Grupos de edad	Vía de administración				Total No.
	Subcutánea		Intramuscular		
	No.	%	No.	%	
Niños	156	85,2	27	14,8	183
Adultos	165	82,9	34	17,1	199
Ancianos	35	81,4	8	18,6	43
	X ² = 0,2930		gl= 2		p= 0,8637

No se encontraron publicaciones que recomienden una u otra vía, menos aún hay información con relación a la edad del paciente. En la mayoría de los estudios se utiliza el FT por vía subcutánea, sin distinción de la indicación.

Por vía intramuscular la absorción del fármaco es rápida pues se coloca en el tejido muscular -muy vascularizado- y se pueden introducir volúmenes de medicamentos de hasta 10 ml. Por

vía subcutánea la absorción es lenta, porque se coloca el medicamento en el tejido celular subcutáneo -poco vascularizado- y los volúmenes de medicamentos a administrar son más pequeños, hasta 5 ml. A diferencia de la vía subcutánea, la intramuscular provoca embolismo si por accidente se inyecta en una vena o arteria una solución oleosa o una suspensión; además, si se inyecta en el nervio ciático puede ocasionar parálisis y atrofia de los músculos del miembro inferior, por lo se requiere mayor entrenamiento para ser aplicada. ⁽¹⁶²⁾

No queda claro por qué el FT se recomienda indistintamente por cualquiera de estas vías, el titular del producto debe especificar en qué casos debe utilizarse una u otra. La autora considera que la vía de administración subcutánea debería ser la de elección, porque es más simple de aplicar, menos agresiva para el paciente y favorece el empleo fuera del hospital.

Por su parte, se determinó la evolución clínica de los pacientes tratados con FT para evaluar las consecuencias prácticas de su utilización. De los 282 pacientes, 123 (43,6 %) tuvieron menor cantidad de recaídas después del tratamiento y 159 (56,4 %) presentaron igual o mayor número de éstas. Como no se realizaron estudios inmunológicos después del tratamiento, para valorar la evolución clínica sólo se tomó en cuenta este resultado. A pesar de esta limitación, la información es importante porque es la única disponible sobre efectividad del FT en las condiciones de la práctica médica habitual.

La Tabla 24 muestra la evolución clínica de los pacientes según los grupos de edad. La evolución satisfactoria fue mayor en ancianos (56,3 %), que en los niños (44,0 %) y los adultos (40,0 %). No se encontraron diferencias significativas en la evolución clínica según los grupos de edad.

De establecer una categoría intermedia para la evolución clínica, como parcialmente satisfactoria, los resultados son más favorables al medicamento, ⁽⁴²⁾ pues en la mayoría de los pacientes con evolución no satisfactoria no empeoró su condición, sino que se registraron

igual número de recaídas. Sin embargo, el tratamiento médico va más allá de la efectividad o mejoría clínica; son importantes también los efectos adversos potenciales y los costos del tratamiento. Ante la ausencia de beneficio (no mejoría), los daños y el gasto al adquirir el medicamento pasan a ser elementos a considerar en estos pacientes. De ahí que la autora estimó valorar la evolución clínica como se presenta.

Tabla 24. Pacientes tratados con factor de transferencia según evolución clínica y grupo de edad

Grupo de edad	Evolución clínica				Total No.
	Satisfactoria		No satisfactoria		
	No.	%	No.	%	
Niños	55	44,0	70	56,0	125
Adultos	50	40,0	75	60,0	125
Ancianos	18	56,3	14	43,8	32
$X^2= 2,7491$		gl= 2		p= 0,2530	

En estos resultados pudo estar presente un error de memoria por parte de los pacientes, al referirle al médico un menor o mayor número de recaídas de las que realmente tuvo. En el caso de los niños, 44,3 % de los pacientes observados, fue difícil que sucediera eso, debido a la habitual vigilancia y preocupación de los padres por la enfermedad de los hijos. Además, se debe tener en cuenta el método empleado, antes y después, pues otros factores también pueden haber modificado esta variable.

Casi la totalidad de los autores muestran que el FT mejora la condición clínica de la mayoría de los pacientes tratados, pero los ensayos clínicos en los que se basan tienen pocos pacientes, se realizaron hace años -cuando las buenas prácticas estaban lejos de ser las de hoy- y en los artículos publicados no se detalla con claridad el método utilizado. Más reciente, Castellanos -en un estudio antes y después con 40 pacientes- observa que la inmunidad celular mejoró en todos, luego de administrar FT por un periodo de tres a cinco meses, aunque no se menciona la dosis empleada. ⁽⁵⁵⁾

La Tabla 25 muestra la evolución clínica en función de los motivos de prescripción de FT, se observó que los pacientes con queratoconjuntivitis alérgica tuvieron mejor evolución clínica (12,2 %; IC 95% 6,0-18,4), seguidos de los que presentaban neutropenia por citostáticos (9,8 %; 4,1-15,4) y de los pacientes con otros motivos de prescripción (22 %; 14,2-29,7), a pesar que en estos últimos no se recomienda el uso de FT. Se muestra que sólo se prescribió a un paciente con herpes zoster y éste mejoró.

Tabla 25. Pacientes tratados con factor de transferencia según evolución clínica y principal motivo de prescripción

Motivo de prescripción	Total	Evolución clínica					
		Satisfactoria N=123		No satisfactoria N=159			
		No.	No.	% (IC 95%)	No.	% (IC 95%)	
Infecciones recurrentes	148	48	39,0	(30,0-48,1)	100	62,9	(55,1-70,7)
Asma bronquial	23	8	6,5	(1,7-11,3)	15	9,4	(4,6-14,3)
Queratoconjuntivitis alérgica	17	15	12,2	(6,0-18,4)	2	1,3	(0,2-4,5)
Herpes simple	16	5	4,1	(1,3-9,2)	11	6,9	(2,7-11,2)
Neutropenia por citostáticos	15	12	9,8	(4,1-15,4)	3	1,9	(0,4-5,4)
Inmunodeficiencia celular	11	2	1,6	(0,2-5,8)	9	5,7	(1,8-9,6)
Dermatitis atópica	6	3	2,4	(0,5-7,0)	3	1,9	(0,4-5,4)
Neoplasia	6	2	1,6	(0,2-5,8)	4	2,5	(0,7-6,3)
Herpes zoster	1	1	0,8	(0,0-4,4)	0	0,0	
Otros	39	27	22,0	(14,2-29,7)	12	7,5	(3,1-12,0)

La evolución clínica no satisfactoria predominó en pacientes con infecciones recurrentes (62,9 %; 55,1-70,7), con asma bronquial (9,4 %; 4,6-14,3), con herpes simple (6,9 %; 2,7-11,2) y con inmunodeficiencia celular (5,7 % (1,8-9,6), entre otros. Se detectaron diferencias significativas con relación a la evolución clínica cuando el motivo de prescripción fue infecciones recurrentes, queratoconjuntivitis alérgica, neutropenia por citostáticos y otros

motivos de prescripción. La mayoría de los intervalos de confianza son muy amplios y poco informativos debido al pequeño número de casos de cada indicación.

Estos resultados quizás se deben a que los pacientes no presentaban déficit inmunológico o a que recibieron pautas terapéuticas no adecuadas. Por ejemplo, de los nueve pacientes con inmunodeficiencia celular, tres lo utilizaron durante un mes y otro paciente, quién lo utilizó de forma semanal por dos meses, no se realizó estudios inmunológicos que confirmaran el diagnóstico. Además, se reporta que la sola aparición de infecciones recurrentes en los niños -como las respiratorias- no constituye sospecha de inmunodeficiencia; en estos pacientes es frecuente la enfermedad alérgica respiratoria, que no se acompaña de inmunodeficiencia. ⁽¹⁶⁴⁾

En los pacientes con otros motivos de prescripción, pudo suceder que no presentaran inmunodeficiencia, de ahí que evolucionaran bien. Sin embargo, la mayoría presentaban diversas enfermedades oftalmológicas, esto apoya la sugerencia a los titulares del producto de evaluar la eficacia de FT en estas indicaciones.

La Tabla 26 expone la evolución clínica según la pauta de tratamiento indicada. La evolución satisfactoria predominó cuando se administró una unidad diaria hasta siete días (80,0 %; IC 95% 28,4-99,5), dos unidades semanales por dos meses (60,0 %; 14,7-94,7) y una unidad bisemanal por dos meses (55,3 %; 37,6-69,0).

La evolución no satisfactoria prevaleció cuando se empleó una unidad bisemanal por tres meses (87,5 %; 47,3-99,7), una unidad bisemanal por seis meses (77,8 %; 40,0-97,2), una unidad semanal por dos meses 58,3 %; 48,8-67,7) y cuando se utilizaron otras pautas (56,8 %; 46,4-67,3). No se encontraron diferencias significativas entre la evolución clínica satisfactoria y las pautas de tratamiento, la mayoría de los intervalos de confianza son muy amplios y poco informativos debido al pequeño número de casos.

Tabla 26. Pacientes tratados con factor de transferencia según evolución clínica y pautas de tratamiento

Pautas de tratamiento	Evolución clínica				Total
	Satisfactoria		No satisfactoria		
	No.	% (IC 95%)	No.	% (IC 95%)	
1 U semanal por dos meses	48	41,7 (32,3-51,2)	67	58,3 (48,8-67,7)	115
1 U bisemanal por dos meses	24	55,3 (37,6-69,0)	21	46,7 (31,0-62,3)	45
1 U bisemanal por seis meses	2	22,2 (2,8-60,0)	7	77,8 (40,0-97,2)	9
1 U bisemanal por tres meses	1	12,5 (0,3-52,7)	7	87,5 (47,3-99,7)	8
1 U diaria hasta siete días	4	80,0 (28,4-99,5)	1	20,0 (0,5-71,6)	5
2 U semanales por dos meses	3	60,0 (14,7-94,7)	2	40,0 (5,3-85,3)	5
Otras	41	43,2 (32,7-53,6)	54	56,8 (46,4-67,3)	95

Pautas de tratamiento como una unidad semanal por dos meses, una unidad bisemanal por seis meses y una unidad bisemanal por tres meses incluyeron más pacientes con evolución no satisfactoria que satisfactoria y son esquemas de tratamiento recomendados por el productor de FT. Pudo suceder que como pocos pacientes se realizaron estudios para confirmar la inmunodeficiencia, en realidad no tuvieron déficit inmunológico; además, entre los pacientes hubo quienes recibieron FT para indicaciones no aprobadas, como diarreas crónicas y gingivo-estomatitis.

El hecho que la mayoría de los pacientes con otras pautas de tratamiento -no recomendadas- tuvieron una evolución desfavorable, constituye una alerta a los prescriptores y apoya la necesidad de evaluar la efectividad de FT en ensayos clínicos fase IV. Mientras estos no se realicen, los prescriptores deben evitar el uso de FT en pacientes con indicaciones donde el uso del medicamento no está autorizado, pues no hay evidencias de que sea eficaz, así como ajustarse a las pautas de tratamiento recomendadas y utilizar el fármaco siempre que los beneficios superen a los riesgos.

Este EUM mostró que el FT se usó de forma irracional. La prescripción de un medicamento implica una gran responsabilidad del prescriptor, pero también del sistema sanitario, que debe asegurar la formación continuada de sus facultativos, así como brindar los recursos necesarios y las mejores alternativas terapéuticas para cada problema de salud, lo que facilita la labor del médico.

A pesar que esta información se obtuvo años atrás, la prescripción de este medicamento es probable que tenga las mismas características hoy en día, pues la demanda sigue superando a la oferta y no se han modificado sus condiciones de uso.

IV.2.1 Análisis beneficio-riesgo

Se analizó la presencia de RAM durante o después del tratamiento con FT, en los 282 pacientes en los que se midió la evolución clínica.

La Tabla 27 muestra que la mayoría de los pacientes (80,9 %) no presentó reacciones adversas. Se observa que el 87,8 % evolucionó de manera satisfactoria sin presentar RAM, mientras que un menor porcentaje (24,5 %) evolucionó de forma insatisfactoria y presentó RAM.

Tabla 27. Pacientes según evolución clínica y presencia de reacciones adversas durante o después del tratamiento

Reacciones adversas	Evolución clínica				Total	
	No satisfactoria		Satisfactoria		No.	%
	No.	%	No.	%		
Si	39	24,5	15	12,2	54	19,1
No	120	75,5	108	87,8	228	80,9
Total	159	100,0	123	100,0	282	100,0
	X ² = 6.0402		gl= 1		p= 0,0140	

Se detectaron diferencias significativas entre la presencia de RAM y la evolución clínica, ya que se observa mayor porcentaje de RAM entre los que evolucionaron de forma no satisfactoria (24,5%), que entre los que evolucionaron bien (12,2%). Fue más probable evolucionar de forma no satisfactoria cuando el paciente presentó RAM que cuando no las presentó. Como la fiebre fue una RAM frecuente en estos pacientes, pudo suceder que este síntoma también se interpretó como una recaída de la enfermedad.

Este resultado constituye información novedosa para los prescriptores de FT, quienes deberán sospechar la presencia de RAM en los pacientes cuando observen en ellos una evolución clínica desfavorable.

La relación beneficio-riesgo se analizó a partir de un enfoque bayesiano, comparando la probabilidad de beneficio (evolución satisfactoria) con la de riesgo (presencia de reacciones adversas durante o después del tratamiento).

El Gráfico 1 ilustra el resultado de la comparación de ambas proporciones, se observa que la diferencia entre beneficio y riesgo favorece al primero (Factor de Bayes =2,3).

Este análisis involucra dos criterios principales a considerar cuando se prescribe un medicamento a un paciente: la efectividad (beneficio) y la seguridad (riesgo). El primero condiciona la selección; si un medicamento no es efectivo o no se conoce si lo es, no debe ser considerado de elección para el tratamiento de una enfermedad y será utilizado de forma eventual si los riesgos de su uso son escasos; si provoca más riesgos (RAM) que beneficios no debe ser considerada su inclusión en el listado nacional de medicamentos.

Beneficio: Evolución satisfactoria (123/282)
Riesgo: Presencia de reacciones adversas (54/282)

Distribuciones beta a priori	Población 1	Población 2
Parámetro a	123,0	54,0
Parámetro b	159,0	228,0
Media	0,44	0,19
Desviación estándar	0,03	0,02

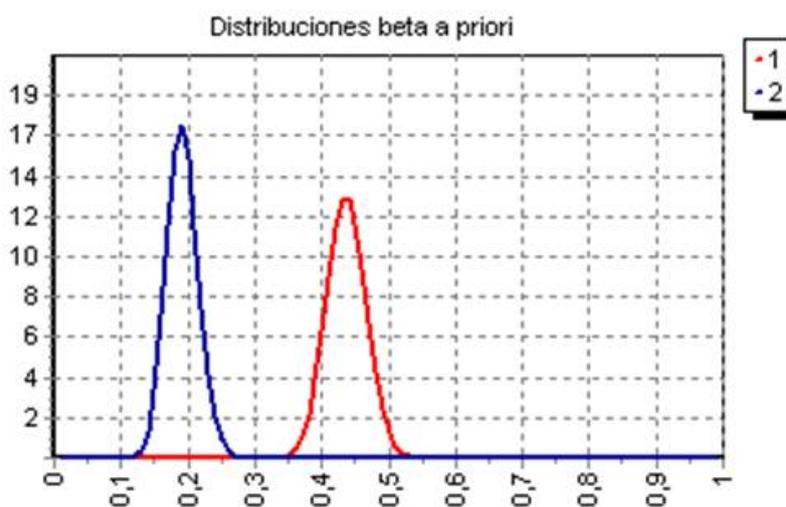


Gráfico 1. Análisis riesgo (azul)- beneficio (rojo) en pacientes con prescripción de FT
 Factor de Bayes= 2,3 (evidencia a favor del beneficio).

Lo observado justifica la presencia de FT en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. Sin embargo, la ausencia de estudios que evalúen su efectividad dificulta valorar su verdadera relación beneficio-riesgo en las condiciones reales de la práctica médica.

La etapa post comercialización de Hebertrans® tiene más de 20 años y hasta el momento la UCNFV no ha emitido alertas sobre su seguridad. Los eventos registrados tras su uso deben vigilarse. Esta información debe ser contrastada con un mayor número de observaciones, porque la fuerza de la asociación aumenta si el evento se ha reportado por otros; así como verificada en estudios observacionales controlados, que no se han publicado.

Consideraciones finales del capítulo

Se estableció un perfil de seguridad del FT, aunque se requiere más información y otros estudios epidemiológicos para confirmarlo. Los resultados sugieren más beneficios que riesgos, por lo que se justifica su presencia en el mercado farmacéutico cubano.

La prescripción de FT no se ajustó a las regulaciones aprobadas y se cometieron violaciones de la prescripción; los pacientes incluidos en esas situaciones presentaron RAM. Es necesario elaborar y ejecutar medidas destinadas a mejorar su uso.

El número de pacientes incluidos en el estudio fue bajo para detectar RAM raras, pero a pesar de sus limitaciones para cuantificar la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso del FT, el estudio tiene importancia para generar posibles alertas pues, hasta su realización, a este fármaco apenas se le atribuyen reacciones adversas.

La información que aporta es útil para la toma de decisiones en el sistema sanitario. El CIGB deberá incluirla en la ficha técnica y en el prospecto y el CECMED deberá exigir que lo cumpla. Esto permitirá a los prescriptores estar prevenidos sobre la aparición de RAM y orientar al paciente para mejorar la adhesión al tratamiento; estos a su vez estarán mejor informados para aceptar su empleo.

CONCLUSIONES

El uso de factor de transferencia provocó reacciones adversas, las más frecuentes fueron las relacionadas con el sitio de administración y la fiebre; la mayoría fueron leves y se observaron sobre todo durante el tratamiento; se presentaron más en los niños, en quienes predominó la fiebre y el eritema en zona de aplicación, en adultos fue más frecuente el dolor en el sitio de la inyección y en los ancianos la fiebre. A pesar que el balance beneficio-riesgo fue a favor del beneficio, son necesarios estudios epidemiológicos controlados para verificar estos resultados.

Se identificó una prescripción deficiente de factor de transferencia, pues se recetó en indicaciones no autorizadas, sin apoyo de estudios inmunológicos y en múltiples pautas de tratamiento, muchas no recomendadas por el productor. Este uso irracional, sumado a que muchos pacientes no evolucionaron de forma satisfactoria, sugiere la necesidad de evaluar su efectividad en las condiciones reales de la práctica médica.

RECOMENDACIONES

- Incluir en la ficha técnica y en el prospecto del factor de transferencia las reacciones adversas detectadas en el estudio.
- Analizar en futuras investigaciones los eventos adversos clasificados como condicionales y no evaluables.
- Realizar estudios epidemiológicos controlados para confirmar la escasa toxicidad del factor de transferencia.
- Informar los resultados de la investigación a prescriptores y farmacoepidemiólogos, a través de conferencias y talleres, para mejorar el uso de factor de transferencia.
- Evaluar la eficacia del factor de transferencia en indicaciones para las que no está registrado, así como su efectividad en las indicaciones aprobadas.
- Divulgar el diseño metodológico de la investigación, para su empleo en estudios de farmacovigilancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 1-14.
- ² Furones JA. Reacciones adversas. Farmacovigilancia e interacciones medicamentosas. En: Vergel Rivera G, Tasé Martínez MJ, Groning Roque E. Farmacología en el proceso de atención de enfermería. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p 52-88.
- ³ World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products. Reporting system for the general public. Geneva: WHO Press; 2012. p.18.
- ⁴ Pharmacovigilance and communicating safety information. DTB [Internet]. 2012 [citado 26 Dic 2012]; 50 (12): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://dtb.bmj.com/content/50/12/138.full.pdf+html>
- ⁵ Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
- ⁶ Pal SN, Dodoo A, Mantel A, Olsson S. Pharmacovigilance and safety of medicines. The world medicines situation 2011.WHO, editor. Geneva: WHO Press; 2011.
- ⁷ Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 30 Ene 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- ⁸ Alfonso I, Jiménez G. Métodos en farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 98-119.
- ⁹ Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97.
- ¹⁰ Wooten JM. Adverse Drug Reactions: Part II. South Med J. 2010; 11 (103): 1138-45.
- ¹¹ López E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf [Internet]. 2009 [citado 11 Jul 2011]; 32(1): [aprox. 15 p.]. Disponible en: http://hinari-gw.who.int/whalecomadisonline.com/whalecom0/drugsafety/Fulltext/2009/32010/Determinants_of_Under_Reporting_of_Adverse_Drug.2.aspx

- 12 Macêdo LH, Luiza V, de Souza A. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a medicamentos. *Epidemiol Serv Saúde Brasília* [Internet]. 2011 [citado 11 Jun 2013]; 20 (1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n1/v20n1a06.pdf>
- 13 Cruz MA. Estudios de Utilización de Medicamentos. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 15-27.
- 14 Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte J R, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993: 1-24.
- 15 Kirkpatrick CH. Structural nature and functions of transfer factors. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 685: 362-68.
- 16 Fernández C. Factor de transferencia, nuevas actividades biológicas. *Avances Médicos Cuba*.1999; 7:30-32.
- 17 Simposio Internacional sobre Interferón y Citocinas. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 2001 [citado 13 Jun 2002]; 18: [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2001/18/Especial/BA00180E059-064.pdf>
- 18 Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Registro sanitario de factor de transferencia [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1991 [citado 12 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.sld.cu/Pages/RegSan.htm>
- 19 Aldana L, Cosme K, Porras D, Merino N, Valenzuela C, Amaya R et al. Ensayo de Primera Ola del Factor de Transferencia (HEBERTRANS). *Revista CENIC Ciencias Biológicas* [Internet]. 2004 [citado 3 Jun 2006]; 35 (3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&vid=25&hid=124>
- 20 Moreno N. Uso del factor de transferencia en el tratamiento del queratoherpes. [Trabajo para optar por el título de especialista de 1er Grado en Oftalmología] Ciudad de la Habana: Hospital Ramón Pando Ferrer, 1989.
- 21 Robinson MA. Inmunodeficiencia celular y humoral en niños con infecciones respiratorias recurrentes antes y después del tratamiento con factor de transferencia inespecífico. [Trabajo para optar por el título de especialista de 1er Grado en Inmunología] Ciudad de la Habana: Instituto de Hematología e Inmunología, 1988.

-
- 22 Sturla R. Uso combinado de levamisol y el factor de transferencia en inmunodeficiencias secundarias. [Trabajo para optar por el título de especialista de 1er Grado en Inmunología] Ciudad de la Habana: Hospital Pedro Borrás Astorga, 1990.
- 23 Cabezas R, Estrada S, Padierna L, Padierna J, Fernández C, López P. Inmunoterapia con factor de transferencia en pacientes con herpes-zoster. *Biología aplicada* [Internet]. 1990 [citado 3 Feb 2002]; 7 (1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/BA/1990/7/1/p%2052%20-%2057%20.pdf>
- 24 Mollineda O, Martínez A, Rabaza J, Hernández CM, Romero JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev Cubana Pediatr.* 1999; 71(4):191-96.
- 25 Inclán G, Bernal B, Parada M. Respuesta clínica e inmunológica en pacientes con déficit de inmunoglobulina A, después del tratamiento con factor de transferencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1994; 10:80-81.
- 26 Inclán G, Bernal B, del Valle L, Martínez M, Macías C, Cruz C et al. Factor de transferencia y levamisol. Evaluación clínica e inmunológica en niños con infecciones respiratorias recurrentes. Informe preliminar. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1991; 7(2): 92-7.
- 27 Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología [Internet]. La Habana: CIGB; [citado 3 Mar 2012]. Hebertrans; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.cigb.edu.cu/extranet/Productos/1/hebertrans.htm>
- 28 Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2000 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/inf-anual2000.pdf>
- 29 Frank RG. Regulation of Follow-on Biologics. *New England J Med* [Internet]. 2007 [citado 11 Jul 2008]; 357: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp078095>
- 30 Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG. Safety-related regulatory actions for biological approved in the United States and the European Union. *JAMA* [Internet]. 2008 [citado 11 Jul 2009]; 300 (16): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=182788#qundefined>
- 31 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*

-
- [Internet]. 2006 [citado 11 Jul 2009]; 295 (19): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=202873>
- ³² Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2001 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/inf-anual2001.pdf>
- ³³ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2002 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/infanual2002.pdf>
- ³⁴ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2003 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/infanual2003.pdf>
- ³⁵ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2004 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/infanual2004.pdf>
- ³⁶ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2005 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/infanual2005.pdf>
- ³⁷ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2006 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/informe-anual-2006.pdf>
- ³⁸ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2007 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/informe-anual-2007.pdf>
- ³⁹ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2008 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/informe-anual-2008.pdf>
- ⁴⁰ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2009 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2011/03/fvinforme-anual-2009.pdf>
- ⁴¹ Cruz MA, Rodríguez BN, Furones JA, Martín AD, Guerra LM, Páez AT. Patrones de prescripción de factor de transferencia en 11 hospitales de Ciudad de La Habana, año 2002.

-
- Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2005 [citado 23 Abr 2010]; 31(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol31_4_05/spu04405.htm
- ⁴² Cruz MA, Rodríguez BN, Furones JA, Pérez E, Morris AC, Huete S. Evolución clínica de pacientes tratados con factor de transferencia. Rev Cubana Hematología [Internet]. 2004 [citado 23 Abr 2010]; 20(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_3_04/hih06304.htm
- ⁴³ Cruz MA, Rodríguez BN, Furones JA, Alonso L, Calvo DM, Rego JJ. Efectos adversos asociados al tratamiento con factor de transferencia. Ciudad de La Habana, 2004. Rev Cubana Farm [Internet]. 2006 [citado 23 Abr 2010]; 40(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far04106.htm
- ⁴⁴ Cruz MA, Rodríguez BN, Furones JA, Alfonso I, Rodríguez D. Eventos adversos observados después del tratamiento con factor de transferencia. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2012 [citado 18 Ene 2013]; 38(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol38_1_12/spu03112.htm
- ⁴⁵ Cruz MA, Furones JA, Medina Y, de la Fuente I, Pérez L, Díaz Y. Eventos adversos observados años después del tratamiento con factor de transferencia. Revista Cuba de Salud Pública [Internet]. 2012 [citado 18 Ene 2013]; 38 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol38_4_12/spu02412.htm
- ⁴⁶ Gómez R, Tamez R, Tamez P, Rodríguez C. Impacto de la biotecnología en la inmunología. Medicina Universitaria [Internet]. 2008 [citado 3 Jul 2012]; 10(39):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.nietoeditores.com.mx/download/medicina_universitaria/abril-junio2008/MedUniv92-101.pdf
- ⁴⁷ Fernández C, Dubed M, Álvarez G, Navea L, Casillas D, Ramírez A et al. El extracto dializable de leucocitos protege a las células de la infección por el VIH antes de la duplicación del cultivo celular. Biotecnología Aplicada [Internet]. 2008 [citado 3 Feb 2010]; 25: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/BA/2008/25/2/BA002502OL141-144.pdf>
- ⁴⁸ Fernández C, Arana M, Ojeda M, Dubet M, Ruibal I, Vilarubia O. Identificación de nuevas funciones biológicas del extracto dializable leucocitario de impacto en la terapéutica de enfermedades infecciosas e inflamatorias. Biotecnología Aplicada [Internet]. 1997 [citado 11 Feb 2002]; 14(3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/request?ba97046>
- ⁴⁹ Ojeda M, Fernández C, Araña M. Demostración del efecto inhibitor del extracto dializable de leucocitos sobre los factores transcripcionales esenciales para la expresión génica del VIH.

-
- Biotecnología Aplicada [Internet]. 2001 [citado 9 Jul 2002]; 18 (2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/request?ba01020>
- ⁵⁰ Sánchez DJ, Sosa CA, Vásquez I. Factores de transferencia en la terapéutica medica. Med Clin (Barc). 2011;137 (6):273-77.
- ⁵¹ Limaye S. Tests for cell-mediated immunity. Aust Prescr [Internet]. 2010 [citado 11 Jul 2012]; 33: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/84/7>
- ⁵² Ballester JM, Macías C. El sistema inmunológico: comentarios de interés básico. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2003; [citado 23 Abr 2006]; 19(2-3): [aprox. 4 p.] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- ⁵³ Díaz A, Álvarez MJ, Sagaró B, Guillama E. Tratamiento combinado tópico y sistémico de condilomas acuminados con interferón alfa-2b recombinante o factor de transferencia. Ensayo clínico aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo. Biotecnología aplicada [Internet]. 1997 [citado 3 Feb 2002]; 14 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs\BA\1997\14\4248-252.pdf>
- ⁵⁴ Noris E, Dorta A, Noris JL. Evaluación inmunológica y tratamiento en pacientes pediátricos con déficit de IgA. Alergol Inmunol Clin [Internet]. 2002; [citado 3 Abr 2004]; 17: [aprox. 4 p.] Disponible en: http://factordetransferencia.com/assets/factor_de_transferencia_en_deficit_iga_pediatico.pdf
- ⁵⁵ Castellanos E, Rodríguez M, Sin Mayor A, Rojas A, Carvajal Z. Evaluación de la respuesta inmune celular de pacientes inmunodeprimidos tratados con inmuoestimulantes, suplementos vitamínicos y oligoelementos. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2007 [citado 6 Jun 2010]; 36(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000400004&lng=es.
- ⁵⁶ Marsán V, Villaescusa R, Del Valle L, Arce A, Torres I, Macías C. Inmunodeficiencia primaria combinada: presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2001; [citado 2 Mar 2003]; 17(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol17_1_01/hih08101.htm
- ⁵⁷ Beltrán C, Flores G, Orea M, Gómez J, Serrano E, Sevilla P, et al. Implicaciones psicológicas, inmunológicas y endocrinológicas en la dermatitis atópica. Rev Alerg Mex [Internet]. 2003; [citado 3 Jun 2006]; L (2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=27&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>

-
- ⁵⁸ Navarro D, Serrano E, Orea M, Estrada S, Terán L, Gómez J, et al. Transfer factor in moderate and severe atopic dermatitis. *Revista Alergia México*. 1996; 43(5):116-23.
- ⁵⁹ Flores G, Gómez J, Orea M, López J, Serrano E, Rodríguez A et al. Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. *Revista Alergia México [Internet]*. 2005 [citado 2 Mar 2006]; 52(6): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revailemex/ram-2005/ram056b.pdf>
- ⁶⁰ Sotelo JM, Morfin BM. Efectividad del factor de transferencia en pacientes con virus del papiloma humano genital persistente. *Revista Alergia México [Internet]*. 2012; [citado 4 Mar 2013]; 59 (3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=29&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
- ⁶¹ RxList.[Internet]. [citado 12 Abr 2013]. Transfer factor; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.rxlist.com/transfer_factor/supplements.htm
- ⁶² Factor de transferencia [Internet]. La Habana: Formulario Nacional de Medicamentos; 2011 [citado 3 Mar 2012]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=380>
- ⁶³ Estrada S, Nagaya A, Serrano E. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *International Journal of Immunopharmacology [Internet]*. 1998 [citado 3 Feb 2010]; 20: [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://hinari-w.who.int/whalecompdn.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MiamImageURL&_cid=271234&_user=2778716&_pii=S01920561980472&_check=y&_origin=browseVollIssue&_zone=rslt_list_item&_coverDate=1998-10-01&_wchp=dGLbVlt-zSkWz&md5=ac8cde9e84831169a3e83b2a8185335&pid=1-s2.0-S0192056198472-main.pdf
- ⁶⁴ Viza D, Fudenberg HH, Palareti A, Ablashi D, De Vinci C, Piza G. Transfer factor: an overlooked potential for the prevention and treatment of infectious diseases. *Folia Biologica (Praha) [Internet]*. 2013 [citado 16 Mar 2014]; 59: [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://fb.cuni.cz/file/5680/FB2013A0007.pdf>
- ⁶⁵ González E, Díaz A, Sagaró B, Fernández C. Valor terapéutico del factor de transferencia en el herpes simple. Estudio a doble ciegas. *Biología Aplicada [Internet]*. 1993 [citado 16 Feb 2002]; 10: [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/BA/1993/10/1/p%201-%202.pdf>
- ⁶⁶ Estrada S, Chavez R, Ondarza R, Correa B, Serrano E, Monges A et al. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I. *Arch Med Res*. 1995; 26 Spec No: S87-92.
- ⁶⁷ Alvarado B, Hernández L, Collazo J, Vázquez L. Factor de transferencia como adyuvante en trasplante corneal por queratitis herpética. *Rev Med Hosp Gen Mex [Internet]*. 2007 [citado 4

-
- Feb 2010]; 70 (1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=33&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
- ⁶⁸ Fernández O, Díaz N, Morales E, Toledo J, Hernández E, Rojas S et al. Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leukaemias. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 1995 [citado 14 Abr 2002]; 12 (3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://elfoscientiaecigb.edu.cu/PDFs/BA/1995/12/3/p%20187%20-%20188%20.pdf>
- ⁶⁹ Díaz D, Pérez M, Pla L, Bernal J, Infante M, Milan M et al. Terapia interciclo con interferón alfa, gamma recombinante y factor de transferencia en el cáncer de ovario. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 1995 [citado 14 Abr 2002]; 12 (3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/request?ba95084>
- ⁷⁰ Pilotti V, Mastrorilli M, Pizza G, De Vinci C, Busutti L, Palareti A et al. A Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy. *Biotherapy*. 1996; 9(1-3):117-21.
- ⁷¹ Hancock BW, Bruce L, Sokol RJ, Clark A Transfer factor in Hodgkin's disease: a randomized clinical and immunological study. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988 May; 24(5):929-33.
- ⁷² Ernst E, Schmidt K, Psychol C, Baum M. Complementary/alternative therapies for the treatment of breast cancer. A systematic review of randomized clinical trials and a critique of current terminology. *The Breast Journal*. [Internet]. 2006 [citado 10 Jul 2010]; 12(6): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=39&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
- ⁷³ Spittler LE, Miller L. Clinical trials of transfer factor in malignancy. *J Exp Pathol*. 1987; 3 (4): 549-64.
- ⁷⁴ Espinosa S, Orozco S, Plaza A, Estrada S, Estrada I, Rosales M et al. Efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente. *Revista Alergia México* [Internet]. 2009 [citado 12 Jul 2011]; 56(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revailemex/ram-2009/ram093b.pdf>
- ⁷⁵ Jimenez JC, Di Prisco MC, López P. Therapeutics effects of transfer factor in patients with extrinsic bronchial asthma. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 1993 [citado 7 Abr 2003]; 10 (1): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://elfoscientiaecigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Ap/1993/10/1/p%201-%202.pdf><http://elfoscientiaecigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Ap/1993/10/1/p%201-%202.pdf>
- ⁷⁶ Di Prisco MC, Jimenez JC, Lopez P. Clinical and immunological evaluation of asthmatic patients in a double blind treatment protocol with transfer factor. *Biotecnología Aplicada*

-
- [Internet]. 1995 [citado 7 Abr 2002]; 12 (1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/1996/1/ba95003.pdf>
- ⁷⁷ Rivero J, Limonta M, González A, Ramírez V, Aguilera A, López P. Tratamiento con factor de transferencia en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 1993 [citado 7 Abr 2002]; 10 (1): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/1993/10/1/p%201-%202.pdf>
- ⁷⁸ Ferrer VE, Mendoza L, Hidalgo H, Collazo J, Miranda EI, Gutiérrez M. Factor de transferencia. Una alternativa de tratamiento de las infecciones por virus del herpes en pacientes con SIDA. *Rev Med Hosp Gen* [Internet]. 1995 [citado 7 Abr 2002]; 58 (4): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://bvssida.insp.mx/articulos/1367.pdf>
- ⁷⁹ Sánchez M, Quintero J, Marsán V, Leyva E, Torres I, González R et al. Evaluación y terapéutica inmunológica en la otitis media supurativa crónica no colesteatomatosa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2001 [citado 23 Mar 2003]; 17(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v17n3/hih04301.pdf>
- ⁸⁰ Berrón R, Chávez R, Estrada I, Espinosa S, Cortez R, Serrano E et al. Indicaciones, usos y dosis de factor de transferencia. *Revista Alergia México* [Internet]. 2007 [citado 11 Ago 2011]; 54 (4): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/download/alergia/Julio-Agosto2007/Alergia%20134-139.pdf>
- ⁸¹ Hamilton, C. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; 16 (4):393-98.
- ⁸² Honorato J, Ruiz S, Cajaraville G, Madurga M, Cuéllar S, Carrato A et al. Equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos. Informe INESME. Madrid: Instituto de Estudios Médicos Científicos; 2009. p. 37.
- ⁸³ Calvo B, Zúñiga L. Medicamentos biotecnológicos: requisitos exigidos para el desarrollo y aprobación de biosimilares. *Información Tecnológica* [Internet]. 2010 [citado 11 Nov 2013]; 21 (6). [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/infotec/v21n6/art14.pdf>
- ⁸⁴ Álvarez MP, Domínguez RB. Importación de hemoderivados en Cuba. Necesidad de su regulación. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2008 [citado 1 Nov 2010]; 24 (3). [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892008000300001&script=sci_arttext&lng=pt

-
- ⁸⁵ Guirguis A, Wood E. The safety of plasma-derived products in Australia. Aust Prescr [Internet]. 2010 [citado 11 Jul 2012]; 33:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/76/9>
- ⁸⁶ Guzmán C. Alerta en la indicación de las transfusiones de sangre y sus hemoderivados. Revista de Ciencias Médicas La Habana [Internet]. 2006 [citado 6 Nov 2010]; 12(2) [aprox. 1 p.]. Disponible en: http://www.cpicmha.sld.cu/hab/vol12_2_06/hab16206.htm
- ⁸⁷ Rodríguez H. Enfermedades infecciosas por transfusión en México. Rev Mex Med Tran [Internet]. 2011 [citado 11 May 2012]; 4 (2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2011/mt112h.pdf>
- ⁸⁸ Sánchez P. Sistema de vigilancia para las infecciones transmitidas por transfusión de sangre en la provincia de Cienfuegos. [Trabajo para optar por el título de máster en Salud Pública] La Habana: Escuela nacional de Salud Pública, 2008.
- ⁸⁹ Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- ⁹⁰ Natural Health Consult.[Internet]. [citado 12 Abr 2012]. Transfer factor; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.naturalhealthconsult.com/Monographs/TF.html>
- ⁹¹ Foschi FG, Marsigli L, Bernardi M, Salvi F, Mascialchi M, Gasbarrini G, et al. Acute multifocal cerebral white matter lesions during transfer factor therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2000 [citado 3 Mar 2001]; 68: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/68/1/114.full>
- ⁹² Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I, Freijoso E, Pérez J, editores. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003.
- ⁹³ Bates DW. Costs of drug-related morbidity and mortality: enormous and growing rapidly. J Am Pharm Assoc. 2001; 41: 156-57.
- ⁹⁴ Lucado J, Paez K, Eixhauser A. Medication-related adverse outcomes in US hospitals and emergency departments, 2008 [Internet]. Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011 [citado 3 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf>
- ⁹⁵ Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ [Internet]. 2004 [citado 30 Ene 2010]; 329: [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.bmj.com/highwire/filestream/371692/field_highwire_article_pdf/0/15

-
- ⁹⁶ Farmacovigilancia en Europa: una oportunidad para mejorar. Butlletí Groc [Internet]. 2010 [citado 12 Dic 2012]; 23(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg231.10e.pdf>
- ⁹⁷ Sotoca JM, Canivell S, Alemany L, Siso A, Codina C, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. Aten Primaria [Internet]. 2009 [citado 12 Jun 2012]; 41(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13135902&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=27&ty=24&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=27v41n03a13135902pdf001.pdf
- ⁹⁸ Aranaz JM, Aibar C, Limón R, Amarilla A, Restrepo FR, Urroz O et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the 'Iberoamerican study of adverse events' (IBEAS). BMJ Qual Saf [Internet]. 2011 [citado 13 Jul 2012]; 20 [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://qualitysafety.bmj.com/content/early/2011/06/28/bmjqs.2011.051284.full.pdf+html>
- ⁹⁹ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/06/balance-anual2011fv.pdf>
- ¹⁰⁰ Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 30 Ene 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>
- ¹⁰¹ Jiménez G, Lara C, Bayarre H, Rego JJ, García B. Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad de la Habana. Año 2006. Boletín Fármacos [Internet]. 2009 [citado 3 Mar 2012]; 12 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/03/costos-efectos.pdf>
- ¹⁰² Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, Handler SM. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting. A retrospective and prospective evaluation of ADRs. Drug Saf [Internet]. 2012 [citado 22 Ene 2013]; 35 (8): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://pdfs.journals.adisonline.com/drugsafety/2012/35080/Comparison_of_Three_Pharmacovigilance_Algorithms.5.pdf
- ¹⁰³ The Uppsala Monitoring Centre. Adverse reaction terminology. Uppsala, Sweden: World Health Organization; 2011.
- ¹⁰⁴ The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment [Internet]. 2012 [citado 22 Jun 2012]; [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>

-
- ¹⁰⁵ Aronson JK, Hauben M, Bate A. Defining Surveillance in Drug Safety. *Drug Saf* [Internet]. 2012 [citado 22 Jun 2013]; 35(5): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=58&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
- ¹⁰⁶ Edwards IR. Prevention and Pharmacovigilance. What Should We Do, What Can We Do? *Drug Saf* [Internet]. 2012; [citado 22 Jun 2013]; 35 (2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/26943.pdf>
- ¹⁰⁷ Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts *Drug Information Journal* [Internet]. 2008; [citado 11 Nov 2010]; 42: [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/24965.pdf>
- ¹⁰⁸ Laporte JR, Capella D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos En: Laporte J R, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993: 95-109.
- ¹⁰⁹ Furones JA, Cruz MA. Ensayo clínico controlado. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 52-64.
- ¹¹⁰ Abreu M, Mendoza Y, Amoroto M, Marrero MA, Viada C. Análisis del reporte de los eventos adversos en ensayos clínicos cubanos. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2008 [citado 12 Jun 2012]; 42(1): [aprox. 6 p.] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- ¹¹¹ Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials. An evaluation of seven medical areas. *JAMA* [Internet]. 2001 [citado 22 May 2005]; 285: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4769/JOC00579.pdf>
- ¹¹² Hammad T, Pinheiro S, Neyarapally G. Secondary use of randomized controlled trials to evaluate drug safety: a review of methodological considerations. *ClinTrials* [Internet]. 2011 [citado 12 Dic 2012]; 8: [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://ctj.sagepub.com/content/8/5/559.full.pdf+html>
- ¹¹³ Cruz MA, Furones JA, Broche L, Báez L, Lopeztegui I. Farmacovigilancia de medicamentos cubanos en revistas médicas nacionales. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2012 [citado 12 Ene 2013]; 34(6): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol6%202012/tema02.htm>

-
- ¹¹⁴ Veinte años de Butlletí Groc: nuevos retos en farmacovigilancia. Butlletí Groc [Internet]. 2008 [citado 12 Dic 2012]; 21(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg212.08e.pdf>
- ¹¹⁵ Seguridad de medicamentos: a propósito de alertas y señales recientes. INFAC [Internet]. 2011 [citado 3 Dic 2012]; 19 (4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_v19_n4.pdf
- ¹¹⁶ De Abajo F, Montero D, Calvo G. El papel de las agencias reguladoras en la evaluación de la seguridad de los medicamentos: a propósito de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Gaceta Sanitaria [Internet]. 2005 [citado 12 Nov 2012]; 19 (5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=13080142&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=138&ty=10&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=138v19n05a13080142pdf001.pdf
- ¹¹⁷ Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2008 [citado 19 Nov 2012]; 64: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.bijwerkinggrieprik.nl/getmedia/afa6e9f7-6362-455c-86fc-1cd10fb7b6f9/EJCP-2008-64-743-752-Pharmacovigilance-methods,-recent-developments-and-future-perspectives.pdf>
- ¹¹⁸ Ronaldson K. Maintaining and enhancing the value of spontaneous reporting programmes. Pharm Med [Internet]. 2011 [citado 19 Nov 2012]; 25 (2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://pdfs.journals.adisonline.com/pharmaceuticalmedicine/2011/25020/Maintaining_and_Enhancing_the_Value_of_Spontaneous.2.pdf
- ¹¹⁹ Gibbons R, Amatya A, Hendricks C, Hur K, Marcus S, Bhaumik D et al. Post-Approval Drug Safety Surveillance. Annu Rev Public Health [Internet]. 2010 [citado 19 Dic 2012]; 31: [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841706/pdf/nihms155297.pdf>
- ¹²⁰ Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programs: complementing spontaneous reporting systems. Drug Saf [Internet]. 2013 [citado 19 Dic 2013]; 36: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/27418.pdf>
- ¹²¹ Norén GN, Hopstadius J, Bate A, Edwards IR. Safety surveillance of longitudinal databases: methodological considerations. Pharmacoepidemiology and Drug Safety [Internet]. 2011

- [citado 17 Nov 2012]; 20: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1002/pds.2151/pdf>
- ¹²² Furones JA, López A. Estudio de casos y controles. Estudio de cohorte. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 28- 36.
- ¹²³ Norén GN, Edwards IR. Modern methods of pharmacovigilance: detecting adverse effects of drugs. *Clinical Medicine* [Internet]. 2009 [citado 3 Ago 2012]; 9 (5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/content/9/5/486.full.pdf+html>
- ¹²⁴ Caster O, Edwards IR. Reflections on attribution and decisions in pharmacovigilance. *Drug Saf* [Internet]. 2010 [citado 3 Ago 2012]; 33 (10): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/24838.pdf>
- ¹²⁵ Laporte JR. Farmacovigilancia orientada a los pacientes: reflexiones de treinta años de experiencia. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo F, editores. Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2010. p. 68-81.
- ¹²⁶ Edwards IR. The future of pharmacovigilance: a personal view. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 [citado 2 Jun 2010]; 64: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=60&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
- ¹²⁷ Avorn J. Learning about the safety of drugs. A half-century of evolution. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 [citado 2 Jun 2012]; 365 (23): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1110327>
- ¹²⁸ Garattini S, Bertele' V. Anything new in EU pharmacovigilance? *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 [citado 2 Jun 2012]; 67: [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/94/art%253A10.1007%252Fs00228-011-1052-1.pdf?auth66=1403370166_df2f4a23da46d961241573faeb3658f4&ext=.pdf
- ¹²⁹ Pérez J, Cires M, Freijoso E, Lara MC, Cruz MA, Furones JA, Diogenes E, Márquez M, editores. Modelo cubano de la red nacional de Farmacoepidemiología. Promoción del uso adecuado de los medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010.
- ¹³⁰ Diogene E, Pérez P, Figueras A, Furones JA, Debesa F, Laporte JR. The Cuban experience in focusing pharmaceuticals policy to health population needs: initial results of the National Pharmacovigilance Network (1996–2001). *Pharmacovigilance and Drug Safety*

-
- [Internet]. 2003 [citado 21 Jun 2013]; 12: [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/10629835_The_Cuban_experience_in_focusing_pharmaceuticals_policy_to_health_population_needs_initial_results_of_the_National_Pharmacoepidemiology_Network_%281996-2001%29
- ¹³¹ Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a net work approach. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002 [citado 21 Jun 2013]; 54: [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/11153599_Spontaneous_reporting_of_adverse_drug_reactions_in_Cuba_integrating_continuous_education_training_and_research_in_a_network_approach?ev=prf_cit
- ¹³² Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2006 [citado 11 Nov 2012]; 40(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far02106.pdf
- ¹³³ Pedersen H, Fors SL. VigiBase –global reporting trends. *Uppsala reports* [Internet]. 2011 [citado 3 Dic 2012]; 55: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/25749.pdf>
- ¹³⁴ Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; c1997-2013 [actualizado 18 Ago 2012; citado 3 Nov 2012]. Regulación No. 49-2007. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos; [aprox. 12 pantallas]. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_49-07.pdf
- ¹³⁵ Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización. Regulación No. 51-2008 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2008 [citado 3 Nov 2012]. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_51-08.pdf
- ¹³⁶ Rodríguez D, Pujol J, Vallano A. Describir los resultados de las intervenciones en la práctica clínica. En: Diogéne E, compilador. *Guía de investigación clínica para atención primaria*. Barcelona: Ediciones Mayo S.A; 2005: 83-92.
- ¹³⁷ Furones JA, Mederos A, Cordero A, Cruz MA, López AF. Caracterización de los estudios de utilización de medicamentos publicados en revistas médicas cubanas, 1990-2003. *Rev*

-
- Cubana Farm [Internet]. 2006 [citado 3 Sep 2013]; 40(1): [aprox. 10 p.] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far07106.htm
- ¹³⁸ Delgado R, Landy M, Rodeiro I, editores. IV Congreso Internacional de Farmacología y Terapéutica [Internet]. La Habana: Finlay Ediciones; 2010 [citado 9 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/vaccimonitor/Vm2010/ABSTRACTS-PHARMACOLOGY-2010.pdf>
- ¹³⁹ Moriyama I. Indicators of social change. Problems in the measurements of health status. New York: Russell Sage Foundation; 1968.p.593.
- ¹⁴⁰ Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
- ¹⁴¹ Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Doyma; 1992.
- ¹⁴² Kass RE, Raftery AE. Bayes Factors. J Amer Statist Associat 1995; 90: 773-95.
- ¹⁴³ Nichols V, Thériault-Dube I, Touzin J, Delisle JF, Lebel D, Bussières JF et al. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance. A qualitative study conducted in Canada. Drug Saf [Internet]. 2009 [citado 3 Sep 2013]; 32 (7): [aprox. 12 p.] Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=6&sid=8ac14442-302a-4a04-9780-33fef61645ae%40sessionmgr4001&hid=4109>
- ¹⁴⁴ Gony M, Badie K, Sommet A, Jaquot J, Baudrin D, Gauthier et al. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals. Drug Saf [Internet]. 2010 [citado 3 Sep 2013]; 33(5): [aprox. 9 p.] Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=8ac14442-302a-4a04-9780-33fef61645ae%40sessionmgr4001&hid=4109>
- ¹⁴⁵ Salas SG, Pérez MA, Meléndez SG, Castro LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. Rev Mex Cienc Farm [Internet]. 2012 [citado 3 Feb 2013]; 43 (3): [aprox. 15 p.] Disponible en: <http://www.afmac.org.mx/revistas/2012/RMCF%20V43-3/ARTICULOS%20PDF/REACCIONES%20ADVERSAS%20A%20MEDICAMENTOS%20RELACIONADAS%20CON%20INGRESOS%20Y%20ESTANCIAS%20HOSPITALARIAS-%20REVISION%20SISTEMATICA%20DE%202000-2011.pdf>
- ¹⁴⁶ Garjón J. ¿Y si fuera el medicamento? Síntomas comunes que pueden deberse a reacciones adversas. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra [Internet]. 2011 [citado 9 Ene 2012]; 19 (2): [aprox. 14 p.].Disponible en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C073113F-E020-4AEC-BBF8-9F29C299ACE5/198523/Bit_v19n2.pdf
- ¹⁴⁷ van Grootheest K, L de Graaf, de Jong-van den Berg LT. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? Drug Saf [Internet]. 2003 [citado 4 Mar 2013]; 26:

- [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=8ac14442-302a-4a04-9780-33fef61645ae%40sessionmgr4001&hid=4109>
- ¹⁴⁸ van Hunsel F, Härmark L, Pal S, Olsson S, van Grootheest K. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients. An 11-Country Survey. *Drug Saf* [Internet]. 2012 [citado 4 Mar 2013]; 35 (1): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/26944.pdf>
- ¹⁴⁹ Salgueiro ME, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. *Farm Hosp* [Internet]. 2013 [citado 14 Dic 2013]; 37 (1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n1/10revision01.pdf>
- ¹⁵⁰ Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* [Internet]. 1997 [citado 4 Jul 2010]; 17 (6): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/25256.pdf>
- ¹⁵¹ Silva HM, Rojas M, González A, Ballester JM, Bencomo A, Alfonso ME et al. Reacciones transfusionales en el Hospital Docente provincial "Comandante Faustino Pérez" de la provincia de Matanzas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2007 [citado 14 Oct 2013]; 23(2): [aprox. 20 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892007000200005&script=sci_arttext&tlng=pt
- ¹⁵² Aranaz JM. Acerca de los sistemas de notificación y registro de sucesos adversos. *Rev Calidad Asistencial* [Internet]. 2009 [citado 4 Jul 2010]; 24(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13132369&pident_usuario=0&pccontactid=&pident_revista=256&ty=82&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=256v24n01a13132369pdf001.pdf
- ¹⁵³ Mira JJ, Cho M, Montserrat D, Rodríguez J, Santacruz J. Elementos clave en la implantación de sistemas de notificación de eventos adversos hospitalarios en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2013 [citado 4 May 2013]; 33 (1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v33n1/a01v33n1.pdf>
- ¹⁵⁴ Pariente A, Abou CN, Pinet M, Nkeng L, Moore N, Moride Y. The value of case series in adverse drug reaction assessment. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2011; 270: 1041-44.
- ¹⁵⁵ Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* [Internet]. 2012 [citado 13 Ene 2013]; 24: [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=66&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>

-
- ¹⁵⁶ Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Holme E. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. Analyses of Spontaneous Reports to VigiBase. *Drug Saf* [Internet]. 2012 [citado 4 May 2013]; 35 (12): [aprox. 11 p.] Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=64&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
- ¹⁵⁷ Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. *Rev Electron Biomed* [Internet]. 2012 [citado 2 Feb 2013]; 2: [aprox. 10 p.] Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>
- ¹⁵⁸ Becerril M, Aranda A, Moreno J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex* [Internet]. 2011 [citado 3 Dic 2012]; 58 (4): [aprox. 5 p.] Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90090567&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=336&ty=72&accion=L&origen=zonalectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=336v58n04a90090567pdf001.pdf
- ¹⁵⁹ Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn E et al. Gender-Based Differences in Drug Prescription: Relation to Adverse Drug Reactions. *Pharmacology* [Internet]. 2009 [citado 3 Dic 2012]; 84: [aprox. 7 p.] Disponible en: http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F38025100_Gender-based_differences_in_drug_prescription_relation_to_adverse_drug_reactions%2Ffile%2F3deec516d250bc963b.pdf&ei=PAOjU9u3OuOY0QWY64C4CA&usq=AFOjCNFuEo9KsGqtvOS9UQ4WvF7TUxVpZw&bvm=bv.69411363.d.bGQ&cad=rja
- ¹⁶⁰ Villanueva LA, Rodríguez J, Lucero JJ. Análisis por edad y género de eventos adversos hospitalarios en personas adultas. *Rev CONAMED* [Internet]. 2012 [citado 23 Dic 2012]; 17 (3): [aprox. 5 p.] Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4062769>
- ¹⁶¹ Sikdar KC, Dowden J, Alaghebandan R, Macdonald D, Peter P et al. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2012 [citado 11 Mar 2014]; 46 (7-8): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scholar.google.com/cu/scholar_url?hl=es&q=http://www.researchgate.net/publication/228081870_Adverse_drug_reactions_in_elderly_hospitalized_patients_a_12-year_population-based_retrospective_cohort_study/file/3deec52892e7db5042.pdf&sa=X&scisq=AAGBfm0dH8ojZA3K0-faw-LOAk-5uqPY8A&oi=scholar&ei=rLuyU-f2FPfesASQolH4CA&ved=0CBkOgAMoADAA
- ¹⁶² Peña MA. Administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas. En: Vergel G, Tasé MJ, Groning E. *Farmacología. Proceso de atención de enfermería*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.p 6-19.

-
- ¹⁶³ Cruz MA. Elementos para la prescripción racional de los medicamentos. En: Morón F y Levy M. Farmacología General. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
- ¹⁶⁴ Guntiñas MV. Inmunodeficiencias en la infancia. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2003 [citado 11 Nov 2012]; 75 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312003000400007&script=sci_arttext
- ¹⁶⁵ García AJ. Caracterización epidemiológica del consumo de medicamentos por la población adulta de Cuba. 2007- 2010 [Tesis presentada en opción al grado científico de doctor en ciencias de la salud] La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública, 2011.
- ¹⁶⁶ Rodríguez B, Cruz MA, Furones JA. Utilización del factor de transferencia en la práctica clínica habitual. Rev Cub Farmacia 2002; 36 (suplemento especial No. 2): 224-26.
- ¹⁶⁷ Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I et al. Manual de buenas prácticas de la prescripción. Lara MC, Pérez J, Calvo DM, Furones JA, Cires M, editores. La Habana: Editorial Academia; 2010.
- ¹⁶⁸ Díaz J. El tratamiento médico: Experiencia, base teórica y método. Rev haban cienc méd La Habana [Internet]. 2008 [citado 23 Ene 2013]; VII (4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v7n4/rhcm09408.pdf>
- ¹⁶⁹ Moya A. Ética de la prescripción. Inf Ter Sist Nac Salud [Internet]. 2011 [citado 3 Dic 2012]; 35: [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://msps.es/en/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_2_Etica.pdf
- ¹⁷⁰ Utilización del Factor de Transferencia en Hospitales Pediátricos y Clínico Quirúrgicos seleccionados. Cuba Enero-Marzo/2002. Investigaciones Rápidas [Internet]. 2002 [citado 4 mayo 2004]; 5: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v17n3/hih04301.pdf>
- ¹⁷¹ Álvarez L, Becerril F, Bennasar M, Blasco I, Calderón B, Calvo C et al, editores. Utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. El Comprimido [Internet]. 2010 [citado 12 Jun 2012]; 19: [aprox. 1 p.] Disponible en: http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n19_cast.pdf
- ¹⁷² Blanco E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. Actualidad en Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2012 [citado 12 Sep 2013]; 10 (1): [aprox. 7 p.] Disponible en: <http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Disponibilidad%20de%20medicamentos%20en%20situaciones%20especiales.%20uso%20compasivo%20y%20usos%20off-Label.pdf>

-
- ¹⁷³ García A, Rabuñal R, Martínez R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. Farm Hosp [Internet]. 2011 [citado 12 Sep 2013]; 35 (5): [aprox. 14 p.] Disponible en: http://www.sefh.es/fh/118_121v35n05pdf009.pdf
- ¹⁷⁴ Stafford RS. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. N Engl J Med [Internet]. 2008 [citado 13 Feb 2013]; 358 (14): [aprox. 3 p.] Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp0802107>
- ¹⁷⁵ Muriel R, Gillick MD. Controlling Off-Label Medication Use. Ann Intern Med [Internet]. 2009 [citado 13 Feb 2013]; 150: [aprox. 3 p.] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.340>
- ¹⁷⁶ Ilizáitigui F, Rodríguez L. Método Clínico. En: Práctica clínica. Nasiff A, Rodríguez HM, Moreno MA. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.p. 15-28.

Anexos

Anexo 1. Prospecto de Hebertrans® y Resumen de las Características del Producto (ficha técnica)

Anexo 2. Notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (modelo 33-36-02)

Anexo 3. Evaluación inicial del paciente

Anexo 4. Tarjeta de cumplimiento de tratamiento

Anexo 5. Registro de pacientes incluidos

Anexo 6. Evaluación del tratamiento

Anexo 7. Relación de eventos adversos para medicamentos biológicos

Anexo 8. Evaluación después del tratamiento

Anexo 9. Evaluación de eventos adversos a largo plazo

Anexo 10. Algoritmo de Karch y Lasagna

Anexo 11. Autorización para participar en investigación

Prospecto de Hebertrans® y Resumen de las Características del Producto (ficha técnica)

Heber**Hebertrans®****Factor de Transferencia
Liofilizado para inyección intramuscular o subcutánea****COMPOSICIÓN****Cada bulbo contiene:**

Extracto dializable de leucocitos obtenido de leucocitos humanos 1 U (1 mg de proteínas totales)

Otros ingredientes:

Dextrana de bajo peso molecular, cloruro de sodio y potasio y sistema tampón de fosfato de sodio y potasio.

ACCIONES

En los Extractos Dializables de Leucocitos con actividad de Factor de Transferencia se han descrito varias acciones sobre el sistema inmune, tanto antígeno específicas como inespecíficas. Entre las primeras están: transferencia de hipersensibilidad retardada, estimulación de la producción del Factor Inhibitorio de la Migración de Leucocitos (LIF), producción del Factor Inhibitorio de la Migración de Macrófagos (MIF), aumento de linfocitos estimulables por antígeno y aumento de la proporción de células formadoras de rosetas con eritrocitos de carnero.

Las propiedades no específicas son fundamentalmente adyuvantes, como: la estimulación de la transformación blástica de linfocitos por fitohemaglutinina, de la citotoxicidad mediada por anticuerpos, de la actividad NK y algunos autores plantean que también la producción de Interferón. El Extracto Dializable de Leucocitos contiene además moléculas con propiedades inmunosupresoras y estimuladoras de la médula ósea.

INDICACIONES

Se recomienda el uso de Hebertrans® en las siguientes patologías:

Individuos con Inmunodeficiencia celular

En estos casos la inmunodeficiencia evaluada por las pruebas de hipersensibilidad cutánea, transformación blástica, producción de LIF, rosetas activas y espontáneas o conteos de subpoblaciones linfocitarias, se traduce en infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias, persistentes o a repetición.

Hebertrans® se ha usado en varios estudios pilotos, controlados y a doble ciegas, en niños y adultos con inmunidad celular deficiente concurrente con: amigdalitis; infecciones respiratorias recurrentes altas y bajas, sepsis graves en Unidades de Cuidados Intensivos, incluyendo quemados; infecciones urinarias; queratomicosis; tuberculosis pulmonar e infecciones por virus Herpes zóster y Herpes simple. En estos casos se produce normalización o mejoría notable de los índices de inmunidad celular, así como beneficio para los pacientes desde el punto de vista clínico.

Herpes zoster

En un estudio controlado, el tiempo de desaparición de las lesiones y el dolor se redujeron significativamente a 5,9 y 7,1 días respectivamente, después de la aplicación de 1U diaria de Hebertrans® por un periodo de hasta 5 días. Se evitaron las complicaciones en todos los casos, así como la secuela de neuritis post-herpética. También se han reportado buenos resultados en casos aislados de herpes zóster ocular.

Herpes simple

En un estudio piloto en pacientes con herpes simple recidivante genital, facial u otras localizaciones, se logró reducir el periodo de desaparición de las lesiones a 1-5 días, así como eliminar (28 %) o disminuir (43 %) las recidivas durante un año de observación, después de un tratamiento con Hebertrans® durante 6 semanas. En todos los casos el cuadro clínico fue menos intenso. Este resultado se corroboró en un estudio controlado a doble ciegas. Después de 18 semanas de tratamiento se obtuvo una reducción significativa de la frecuencia de recidivas y de la duración de las lesiones. Después de 18 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron Hebertrans® se encuentran asintomáticos (67 %) o mejorados (33 %).

En niños con infección herpética mucocutánea recidivante e inmunodeficiencia celular, el empleo de Hebertrans® ha resultado beneficioso en cuanto a reducción del tiempo de curación de las lesiones, la frecuencia de recidivas y normalización o mejoría de los parámetros indicadores de inmunidad celular. También se ha reportado buena evolución en meningoencefalitis herpética severa.

En queratitis herpética el uso de Hebertrans® en días alternos combinado con terapia antiviral, en un estudio a doble ciegas, produjo disminución de la frecuencia de aparición de complicaciones ($p \leq 0,08$) (uveítis, distrofia corneal) y reducción del tiempo de curación de las lesiones ($p \leq 0,002$).

Pacientes cancerosos

En pacientes portadores de neoplasias se ha usado Hebertrans® con fines adyuvantes, para mejorar su inmunidad. Se ha reportado evolución favorable en casos con sepsis, en pacientes operados y en la recuperación de leucopenias severas producidas por citostáticos.

Enfermedades de origen alérgico o autoinmune

En un estudio controlado en casos con asma bronquial extrínseca, con deficiencia en las pruebas de inmunidad celular, tratados con Hebertrans® durante 5 semanas y seguidos durante un año se obtuvo una eliminación (60 %) o disminución (17 %) de la frecuencia de crisis de broncoespasmo, con normalización (70 %) o disminución (12 %) de los valores de IgE y elevación hasta valores normales (78 %) de la proporción de células formadoras de rosetas activas y de las pruebas de hipersensibilidad retardada cutánea.

En niños con dermatitis atópica el tratamiento con Hebertrans® produjo mejoría clínica y de laboratorio significativas en los casos (11/ 12) donde la enfermedad concurría con inmunodeficiencia celular pero no hubo efecto en 10 casos con inmunidad celular normal.

Se han reportado buenos resultados con el uso de Hebertrans® en pacientes con queratoconjuntivitis alérgica.

CONTRAINDICACIONES

Hebertrans® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la dextrana o a cualquiera de las sales presentes en la preparación.

ADVERTENCIAS

No contiene agentes preservantes. Utilícese inmediatamente después de reconstituida la pastilla y deseche el resto. La pastilla se disuelve en 1 mL de agua para inyección evitando la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del frasco. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color.

PRECAUCIONES

Embarazo o Lactancia: No hay estudios con el uso de Hebertrans® en mujeres embarazadas, ni durante la lactancia. Por tanto, no está establecido su empleo seguro. El médico debe hacer un análisis riesgo beneficio en cada caso antes de usarlo.

Uso en Pediatría: Hebertrans® ha sido usado en niños con inmunodeficiencias primarias e infecciones a repetición, especialmente del tracto respiratorio superior, infecciones por virus Herpes y otras. No se han reportado efectos secundarios importantes ni trastornos del crecimiento o del desarrollo psicossomático, aún después de varios meses de tratamiento continuado.

REACCIONES ADVERSAS

Excepto ligero eritema en el sitio de la inyección en el 2 % de los casos, no se ha reportado ningún efecto secundario de importancia con el uso de Hebertrans®.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No han sido reportadas

POSOLOGÍA

En adultos la dosis más utilizada es de 1U. En niños la dosis usual es 1-2 U por m² de superficie corporal. La frecuencia de administración puede variar en dependencia al diagnóstico y evolución de la enfermedad: entre 1U diaria hasta 7 días y de una a dos unidades por semana; algunos pacientes con enfermedades crónicas el tratamiento se puede prolongar hasta seis meses.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Debe almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 25 bulbos

Texto actualizado y revisado: Noviembre 2010

Distribuido y Comercializado por Heber Biotec, S.A.
Calle 186 esquina Ave. 31, Cubanacán, Playa
La Habana, Cuba
C.P. 11600

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

- Nombre del producto:** **HEBERTRANS®**
(Extracto dializable de leucocitos 1U; Factor de transferencia).
- Forma farmacéutica:** Liofilizado para inyección IM – SC.
- Fortaleza:** 1 U
- Presentación:** Estuche con 1 bulbo conteniendo 1U.
Estuche con 10 bulbos.
Estuche con 25 bulbos.
- Titular del Registro Sanitario, país:** Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Cuba.
- Fabricante, país:** 1) Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Cuba.
Planta 9.
Ingrediente Farmacéutico Activo.
2) Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), Cuba.
Planta de Productos Parenterales 3.
Formulación, llenado aséptico y liofilización.
3) Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), Cuba.
Planta de Productos Parenterales 2.
Envase.
- Número de Registro Sanitario:** 1356.
- Fecha de Inscripción:** 11 de Enero de 1991.
- Composición:**
Cada bulbo contiene:
- | | |
|--|-----|
| Factor de transferencia,
(eq. a 1 mg de proteína) | 1 U |
| Cloruro de sodio | |
| Cloruro de potasio | |
| Hidrogenofosfato de potasio | |
| Hidrogenofosfato de sodio | |
| Dextrana 40 | |
- Plazo de validez:** 36 meses.

Condiciones de**Almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8°C.**Indicaciones terapéuticas:**

El uso de HEBERTRANS® inyectable es útil para pacientes en las circunstancias patológicas siguientes:

Individuos con Inmunodeficiencia Celular:

En estos casos la inmunodeficiencia, evaluada por las pruebas de hipersensibilidad cutánea, transformación blástica, producción de LIF, rosetas activas y espontáneas o conteos de subpoblaciones linfocitarias, se traduce en infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias, persistentes o a repetición. HEBERTRANS® se ha usado en varios estudios pilotos, controlados y a doble ciegas, en niños y adultos con inmunidad celular deficiente concurrente con: amigdalitis; infecciones respiratorias recurrentes, altas y bajas; sepsis graves en Unidades de Cuidados Intensivos, incluyendo quemados, enfermedad de Behcet; infecciones urinarias; queratomycosis; tuberculosis pulmonar e infecciones por virus Herpes zóster y Herpes simple. En estos casos ha producido normalización o mejoría notable de los índices de inmunidad celular, así como beneficio para los pacientes desde el punto de vista clínico.

Herpes zóster

En un estudio controlado el tiempo de desaparición de las lesiones y el dolor se redujeron significativamente a 5.9 y 7.1 días respectivamente después de 3 a 5 aplicaciones de 1 unidad de HEBERTRANS® diaria. Se evitaron las complicaciones en todos los casos así como la secuela de neuritis post-herpética. También se han reportado buenos resultados en casos aislados de Herpes Zóster ocular.

Herpes simple

En un estudio piloto en pacientes con Herpes simple recidivante genital, facial u otras localizaciones se logró reducir el periodo de desaparición de las lesiones a 1-5 días, así como eliminar (28 %) o disminuir (43 %) las recidivas durante un año de observación, después de un tratamiento de 6 semanas con HEBERTRANS®. En todos los casos el cuadro clínico fue menos intenso. Este resultado se corroboró en un estudio controlado, a doble ciegas. Después de 18 semanas de tratamiento se obtuvo una reducción significativa de la frecuencia de recidivas y de la duración de las lesiones. Después de 18 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron HEBERTRANS® se mantuvieron asintomáticos (67%) o mejorados (33%).

En niños con infección herpética mucocutánea recidivante e inmunodeficiencia celular el uso de HEBERTRANS® ha resultado beneficioso en cuanto a reducción del tiempo de curación de las lesiones, de la frecuencia de recidivas y normalización o mejoría de los parámetros indicadores de inmunidad celular. También se ha reportado buena evolución en meningoencefalitis herpética severa.

En Queratitis Herpética el uso de HEBERTRANS® en días alternos combinado con terapia antiviral, en un estudio a doble ciegas, produjo disminución de la frecuencia de aparición de complicaciones ($p = 0.08$) (uveitis, distrofia corneal) y reducción del tiempo de curación de las lesiones ($p = 0.002$).

Pacientes cancerosos

En pacientes portadores de neoplasias se ha usado HEBERTRANS® con fines adyuvantes, para mejorar su inmunidad. Se ha reportado evolución favorable en casos con sepsis, en pacientes operados y en la recuperación de leucopenias severas producidas por citostáticos.

Enfermedades de origen alérgico o autoinmune

En un estudio controlado en casos con asma bronquial extrínseca, con deficiencia en las pruebas de inmunidad celular, tratados con HEBERTRANS® durante 5 semanas y seguidos durante un año se obtuvo una eliminación (60%) o disminución (17%) de la frecuencia de crisis de broncoespasmo, con normalización (70%) o disminución (12%) de los valores de IgE y elevación hasta valores normales (78%) de la proporción de células formadoras de rosetas activas y de las pruebas de hipersensibilidad retardada cutánea.

En niños con dermatitis atópica el tratamiento con HEBERTRANS® produjo mejoría clínica y de laboratorio significativas en los casos (11/12) donde la enfermedad concurría con inmunodeficiencia celular pero no hubo efecto en 10 casos con inmunidad celular normal.

Se han reportado buenos resultados con el uso de HEBERTRANS® en pacientes con queratoconjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones:

El HEBERTRANS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la dextrana o a cualquiera de las sales presentes en la preparación.

Precauciones:

No hay estudios acerca del uso de HEBERTRANS® en mujeres embarazadas. Por tanto, el médico debe hacer un análisis de riesgo - beneficio en cada caso antes de usarlo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No contiene preservantes.

Utilícese inmediatamente después de reconstituido. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color.

Efectos indeseables:

Excepto ligero eritema en el sitio de inyección en el 2% de los casos, no se ha reportado ningún efecto secundario de importancia con el uso de HEBERTRANS®.

En niños que han recibido HEBERTRANS® durante más de 2 meses no se han encontrado efectos adversos sobre el crecimiento o desarrollo psicossomático.

Posología y modo de administración:

En adultos la dosis que más se emplea es de una unidad. En niños la dosis usual es 1-2 U por m² de superficie corporal.

La frecuencia de administración puede variar en dependencia del diagnóstico y evolución de la enfermedad: entre 1U diaria hasta 7 días y de una a dos unidades por semana; algunos pacientes con enfermedades crónicas el tratamiento se puede prolongar hasta seis meses.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han reportado hasta la fecha.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: No hay estudios acerca del uso de HEBERTRANS® en mujeres embarazadas. Por tanto, no está establecido su empleo seguro durante el embarazo y el médico debe hacer un análisis de riesgo - beneficio en cada caso antes de usarlo.

Uso en Pediatría: HEBERTRANS® ha sido utilizado en niños con inmunodeficiencias primarias e infecciones a repetición, sobretodo del tracto respiratorio superior, infecciones por virus Herpes y otros. No se han reportado efectos secundarios importantes ni trastornos del crecimiento o del desarrollo psicosomático, aún después de varios meses de tratamiento continuado.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado hasta la fecha.

Sobredosis:

No está descrita la sobredosis de este producto. Los estudios de toxicidad en animales indican que es muy poco tóxico aún en dosis de 3 UI/Kg, muy superiores a las terapéuticas en el hombre.

Propiedades farmacodinámicas:

La transferencia de la inmunidad celular mediante extractos dializables de leucocitos fue descrita por Lawrence en 1955 y desde entonces se ha usado tanto experimental como terapéuticamente. En los Extractos Dializables de Leucocitos con actividad de Factor de Transferencia se han descrito otras acciones sobre el sistema inmune tanto antígeno específicas como inespecíficas. Entre las primeras están: transferencia de hipersensibilidad retardada, estimulación de la producción de Factor inhibitorio de la migración de leucocitos (LIF), producción de Factor Inhibitorio de Macrófagos (MIF), aumento de linfocitos CD4 estimulables por antígeno, aumento de linfocitos citotóxicos CD8; aumento de la proporción de células formadoras de rosetas con eritrocitos de carnero. Las propiedades no específicas son fundamentalmente adyuvantes; como estimulación de la transformación blástica de linfocitos por fitohemaglutinina, de la citotoxicidad mediada por anticuerpos, de la actividad NK y algunos autores plantean que también la producción de interferón. El extracto dializable contiene además moléculas con propiedades inmunosupresoras y estimuladoras de la médula ósea.

HEBERTRANS® posee todas las propiedades biológicas descritas en la literatura para las preparaciones de Factor de Transferencia. La que define al producto es la transferencia de inmunidad celular de un individuo competente a uno deficiente. Esta fue demostrada en un estudio a doble ciegas donde individuos con pruebas de hipersensibilidad retardada negativas a 2/6 antígenos (Tuberculina, Candidina, Varidasa, Pseudomonas y Branhamella) se hicieron positivos después de recibir Factor de Transferencia-CIGB en comparación con un grupo que recibió placebo donde no se modificó la respuesta. En ese mismo estudio, el tratamiento con Factor de Transferencia-CIGB modificó la respuesta in vitro a antígenos en cuanto a la producción de LIF.

Además, se han demostrado otras propiedades como estimulación de la transformación blástica de linfocitos por fitohemaglutinina y en ausencia de éste agente mitogénico; estimulación de la citotoxicidad de macrófagos; incremento de la proporción de células formadoras de rosetas activas y espontáneas y disminución de los niveles de IgE en individuos alérgicos. Se ha encontrado un aumento de supervivencia en ratones desnudos portadores de tumores transplantados, así como estimulación de la recuperación de la leucopenia producida por citostáticos en ratones.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

No se han reportado resultados de estudios hasta la fecha.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Debe utilizarse inmediatamente después de reconstituida la pastilla y deséchese el resto. La pastilla se disuelve en 1mL de agua para inyección evitando la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del frasco. No debe usarse si, una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 7 de Agosto de 2012.

Anexo 2

MODELO 33-36-02 del Minsap

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos

Modelo 33-36-1
Ministerio de Salud Pública
Farmacia

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO

Unidad que reporta:	Provincia	Municipio
---------------------	-----------	-----------

PACIENTE:

Nombre y Apellidos _____

Edad: _____

Sexo: F M

Color de la Piel: B N A M

Nombre del que reporta: _____	Médico <input type="checkbox"/>	Lic. Farmacia <input type="checkbox"/>	Téc. Farmacia <input type="checkbox"/>	Lic. Enfermería <input type="checkbox"/>
	Enfermera <input type="checkbox"/>	Estomatólogo <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	

Medicamentos tomados hasta 3 meses antes de la RAM. Marcar con una cruz los sospechosos	Lote	Vía de Administración	Dosis diaria	TRATAMIENTO						Motivo de Prescripción
				Inicio			Fin			
				Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	

Patologías que presenta el paciente _____

REACCIONES. Enumérense por separado	Fecha de Inicio			Fecha de Término			Requirió ingreso o prolongó su estadía		Atención de Urgencia		Requirió reposo por más de 3 días		Fue baja laboral o escolar por 3 días o más		Puso en peligro su vida	
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO

	SI	NO
¿Se ha suspendido la medicación?		
¿Ha mejorado al suspenderla?		
¿Se administró nuevamente este medicamento?		
¿Si se administró nuevamente, hubo recurrencia de síntomas?		

DESENLACE	
Recuperado	<input type="checkbox"/>
No recuperado	<input type="checkbox"/>
Recuperado con secuela	<input type="checkbox"/>
Mortal	<input type="checkbox"/>

Observaciones adicionales:

INSTRUCTIVO AL DORSO

Fecha de Notificación:

Día	Mes	Año
-----	-----	-----

Anexo 3

Reacciones adversas con factor de transferencia y características de su prescripción

EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE

Hospital: _____ Médico _____ Fecha ___/___/___

Paciente: _____ CI: _____

Consulta externa: Ingresado Edad: _____ Sexo: M F

Motivo para indicación de Factor de Transferencia (FT): Inmunodeficiencia celular Herpes zoster Herpes simple Ataxia telangiectasia Neoplasia Asma bronquial Dermatitis atópica Queratoconjuntivitis alérgica Otro: _____

Antecedentes patológicos personales: HTA Angina IMA IC Asma Bronquial

EPOC Diabetes Hepatopatía Artralgia Ansiedad Enfermedad renal:
Otros: _____

Alergia a medicamentos: Si No Cuales? _____

Esquema de tratamiento:

Dosis: _____ Intervalo de administración: _____

Duración del tratamiento: _____ Vía de administración: IM SC

¿Un año antes del tratamiento con FT ha presentado recaídas de su enfermedad o infecciones a repetición? Si No ¿Cuántas? _____

¿Se realizaron estudios inmunológicos antes del tratamiento con FT? Si No
(Rosetas activas, rosetas espontáneas, transformación blástica, conteo de linfocitos, prueba de hipersensibilidad retardada)

¿Se realizaron estudios inmunológicos después del tratamiento con FT? Si No

Los resultados fueron: mejor igual peor que los anteriores

Volvió a exponerse el paciente al Factor de Transferencia después de haber sido incluido en este estudio?

Si No Fecha: Desde ___/___/___ hasta ___/___/___

Motivo de la nueva prescripción: la misma

Otra Cual? _____

Anexo 5

Reacciones adversas con factor de transferencia y características de su prescripción

REGISTRO DE PACIENTES INCLUIDOS

Hospital: _____ Registrado por: _____

#	Fecha	Nombre y apellido del paciente	Carne Identidad	Dirección teléfono	Policlínico	No. Historia Clínica	No. LOTE
1	__/__/__		////////////////////				
2	__/__/__		////////////////////				
3	__/__/__		////////////////////				
4	__/__/__		////////////////////				
5	__/__/__		////////////////////				
6	__/__/__		////////////////////				
7	__/__/__		////////////////////				
8	__/__/__		////////////////////				
9	__/__/__		////////////////////				
10	__/__/__		////////////////////				
11	__/__/__		////////////////////				
12	__/__/__		////////////////////				
13	__/__/__		////////////////////				
14	__/__/__		////////////////////				
15	__/__/__		////////////////////				
16	__/__/__		////////////////////				
17	__/__/__		////////////////////				
18	__/__/__		////////////////////				
19	__/__/__		////////////////////				
20	__/__/__		////////////////////				
21	__/__/__		////////////////////				
22	__/__/__		////////////////////				
23	__/__/__		////////////////////				
24	__/__/__		////////////////////				
25	__/__/__		////////////////////				
26	__/__/__		////////////////////				
27	__/__/__		////////////////////				
28	__/__/__		////////////////////				
29	__/__/__		////////////////////				
30	__/__/__		////////////////////				

Anexo 6

Reacciones adversas con factor de transferencia y características de su prescripción

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Hospital: _____ Médico: _____

CI del paciente: _____ Municipio de residencia: _____

TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas? Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas: Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas: Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas: Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas: Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas: Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

Fecha de consulta: __/__/__

Ha presentado recaídas: Si ___ No ___ ¿ Cúantas ? ___ Enfermedad? _____

Cumplió el tratamiento : Si ___ No ___ Incompleto en al menos 1 dosis: ___

Se presentaron eventos adversos: Si ___ No ___

ANEXO 6 (REVERSO)

Anote todos los eventos adversos que se presenten durante el tratamiento con FT (no deje de anotar por desconocer una parte de la información que se solicita):

Eventos adversos. Enumérelos por separado	Inicio			Fin			Requirió ingreso o prolongó su estadía		Atención de urgencia		Requirió reposo por más de 3 días		Baja laboral o escolar por 3 días o más		Puso en peligro su vida	
	d	m	a	d	m	a	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
1.																
2.																
3.																
4.																
5.																

Desenlace del evento 1: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 2: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 3: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 4: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 5: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__

Si se presentó algún evento adverso durante el tratamiento con FT, **anote los medicamentos que ha consumido el paciente**, si no consumió ninguno anotarlo. *Anote en primer lugar el que Ud. considera sospechoso de haber provocado el evento.*

Medicamentos tomados hasta 3 meses antes del evento	Vía adm	Dosis/día	Tratamiento						Motivo de la prescripción
			Inicio			Fin			
			d	m	a	d	m	a	

Observaciones (anote información que considere importante, por ejemplo diagnóstico de nueva enfermedad, embarazo, accidentes, otros): _____

En su opinión, cual es el grado de atribución del evento al FT?

Evento 1: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 2: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 3: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 4: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 5: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__

Anexo 7

Reacciones adversas con factor de transferencia y características de su prescripción

Estimado colega: pregunte al paciente si alguno de estos eventos se han presentado durante o después del tratamiento con factor de Transferencia.

1. Fiebre
2. Escalofríos
3. Artralgias
4. Cefalea
5. Astenia
6. Fatiga
7. Mialgias
8. Dolor lumbar
9. Pérdida de peso
10. Alopecia
11. Alergia
12. Somnolencia
13. Insomnio
14. Letargo
15. Pérdida de memoria
16. Confusión mental
17. Ansiedad
18. Depresión
19. Convulsiones
20. Taquicardia
21. Bradicardia
22. Hipo o hipertensión
23. Anemia
24. Náuseas
25. Vómitos
26. Diarreas
27. Constipación
28. Dolores abdominales
29. Hipotiroidismo
30. Diplopía
31. Sequedad de la boca
32. Rigidez de nuca
33. Sudoraciones
34. Ardor en los ojos
35. Fotofobia
36. Eritema en el sitio de inyección
37. Disnea
38. Tos
39. Sordera
40. Accidente

ANEXO 8 (REVERSO)

Anote todos los eventos adversos que se presenten después del tratamiento con FT (no deje de anotar por desconocer una parte de la información que se solicita):

Eventos adversos. Enumérelos por separado	Inicio			Fin			Requirió ingreso o prolongó su estadía		Atención de urgencia		Requirió reposo por más de 3 días		Baja laboral o escolar por 3 días o más		Puso en peligro su vida	
	d	m	a	d	m	a	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
1.																
2.																
3.																
4.																
5.																

Desenlace del evento 1: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 2: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 3: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 4: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__
 Desenlace del evento 5: Recuperado__ No recuperado__ Recuperado/secuelas__ Mortal__

Si se presentó algún evento adverso después del tratamiento con FT, **anote los medicamentos que ha consumido el paciente**, si no consumió ninguno anotarlo. *Anote en primer lugar el que Ud. considera sospechoso de haber provocado el evento.*

Medicamentos tomados hasta 3 meses antes del evento	Vía adm	Dosis/día	Tratamiento						Motivo de la prescripción
			Inicio			Fin			
			d	m	a	d	m	a	

Observaciones (anote información que considere importante, por ejemplo diagnóstico de nueva enfermedad, embarazo, accidentes, otros): _____

En su opinión, cual es el grado de atribución del evento al FT?

Evento 1: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 2: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 3: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 4: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__
 Evento 5: Definitivo__ probable__ posible __condicional__ no relacionado__ no evaluable__

Anexo 10

Algoritmo de Karch y Lasagna (Tomado y modificado de: Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Colectivo de autores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 91)

Criterios	Valoración de la imputabilidad					
	Definitiva	Probable	Posible	Condicional	No relacionada	No evaluable
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No se sabe
Reacción adversa conocida	Sí	Sí	Sí	No	Sí /No	No
Existe causa alternativa	No	No	Sí	No se sabe	Sí	No se sabe
Mejora al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí / No	No se sabe	No	No se sabe
Aparece con la reexposición	Sí	No se sabe	No se sabe	No se sabe	No se sabe	No se sabe

Anexo 11

Reacciones adversas con factor de transferencia y características de su prescripción

AUTORIZACIÓN PARA PARTICIPAR EN INVESTIGACIÓN

A usted se le ha pedido que participe en este estudio porque su médico consideró necesario indicarle tratamiento con factor de transferencia, eficaz medicamento cubano y de amplio uso en el país, pero del cual no se conocen sus reacciones adversas.

El estudio durará el tiempo que dure el tratamiento y hasta un año después. Deberá acudir mensualmente a la consulta, para conocer cómo se ha sentido y si se han presentado reacciones adversas. Los datos que usted suministre a su médico sólo se utilizarán para fines del estudio, su identidad no será publicada en ningún documento.

Si decide participar, su médico le entregará una hoja impresa para anotar cualquier reacción que presente mientras utiliza el factor de transferencia, así como los medicamentos que consume en ese periodo.

Como beneficio obtendrá una atención más estrecha y especializada. Los riesgos a que se expone con su participación no superan los que implica recibir el tratamiento con factor de transferencia.

Usted tiene la libertad de solicitar información en todo momento, así como de retirarse del estudio en el momento que lo desee sin dar explicaciones. Esto último no impedirá que usted siga asistiendo a consulta como hasta ahora.

He sido informado de los riesgos y beneficios de participar en esta investigación. He hecho todas las preguntas que he deseado y me han sido contestadas claramente. Estoy voluntariamente dispuesto/a a participar en el estudio por lo que firmo esta carta en la Ciudad de la Habana, a los ____ días del mes de _____ de 200__

Nombre y firma del paciente
(firma del tutor en el caso de los niños)

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del investigador principal