

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

## Efectos adversos asociados al tratamiento con factor de transferencia. Ciudad de La Habana, 2004

María Aida Cruz Barrios,<sup>1</sup> Blanca Nieves Rodríguez Montiel,<sup>2</sup> Juan Antonio Furones Mourelle,<sup>1</sup> Liuba Alonso Carbonell,<sup>3</sup> Dulce María Calvo Barbado<sup>4</sup> y José J. Rego Hernández<sup>5</sup>

### RESUMEN

El factor de transferencia (Hebertrans) constituye un inmunoestimulante que se emplea en una amplia gama de enfermedades. Su seguridad ha sido evaluada en los ensayos clínicos pre-registro, pero no así en investigaciones poscomercialización, por tal motivo se realizó un estudio observacional y multicéntrico de vigilancia activa, en pacientes tratados con factor de transferencia en 11 hospitales de la Ciudad de La Habana, para identificar los eventos presentados durante el tratamiento, así como clasificarlos según su causalidad y gravedad. La información fue recogida por el médico inmunólogo de cada hospital y supervisada por el farmacoepidemiólogo hospitalario. Durante el tratamiento se obtuvo información de 387 pacientes y se reportaron 133 eventos en 86 casos (22,2 %). Los más frecuentes fueron fiebre, dolor y eritema en el sitio de la inyección, cefalea y diarrea; el 92,5 % de los eventos observados fueron leves. El 27,8 % se clasificó como definitivamente provocados por el fármaco, estos últimos relacionados con la vía de administración. El factor de transferencia resultó un medicamento seguro en los pacientes observados.

**Palabras clave:** Factor de transferencia, Hebertrans, reacciones adversas, eventos adversos, Farmacovigilancia, Farmacoepidemiología.

Cuando se introduce un medicamento en el mercado se conoce poco sobre su seguridad, básicamente porque un número reducido de personas seleccionadas ha estado en contacto con este por un corto tiempo y además en condiciones especiales, como las que se dan en los ensayos clínicos. Por lo tanto, es necesario conocer qué efectos indeseados puede provocar este fármaco cuando lo emplee un mayor número de personas, por largos periodos y en las condiciones de la vida real: con otras enfermedades concomitantes, asociado con otros medicamentos, con menor observación por el personal médico, junto a la posible automedicación, etcétera. La Farmacovigilancia es la actividad que sistematiza la detección, el registro, la notificación y la información de los efectos indeseados ocasionados por los medicamentos después de su comercialización, permite determinar su posible causalidad, frecuencia de aparición, gravedad y establecer las medidas preventivas que llevan al uso más racional de medicamentos y a una favorable relación beneficio/riesgo.<sup>1,2</sup> Esta vigilancia farmacológica le brinda la posibilidad a las autoridades sanitarias de tomar decisiones sobre las ventajas de la utilización de los medicamentos, o la supresión de su comercialización teniendo en cuenta los resultados, favorables o no, de dicha relación. En Cuba se comercializa un hemoderivado, el factor de transferencia (FT), conocido comercialmente como Hebertrans, que se utiliza desde hace más de 20 años en muchos trastornos clínicos asociados con estados de inmunodeficiencia celular: enfermedades infecciosas (virales, bacterianas, micóticas y parasitarias), neoplasias y otras enfermedades. Su eficacia fue demostrada en los ensayos clínicos pre-registro, en ellos la reacción adversa que se ha

asociado con su administración es un ligero eritema en el sitio de inyección en el 2 % de los casos.<sup>3,4</sup>

En la literatura revisada no se encontraron estudios que describan o evalúen los efectos indeseados del factor de transferencia (FT) en las condiciones de la práctica médica habitual, por lo que su relación beneficio/riesgo no se conoce.

El objetivo de esta investigación fue identificar los efectos indeseados asociados con la administración del FT, así como determinar su relación de causalidad y gravedad en las condiciones de la práctica clínica diaria.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y multicéntrico.

Con el propósito de obtener mayor información, se registraron todos los eventos que se presentaron y no solo la sospecha de reacción adversa al FT, entendiéndose por evento cualquier acontecimiento clínico o de laboratorio que se presentara en el paciente durante el tratamiento con este fármaco.

Se observaron los eventos presentados en todos los pacientes a quienes se les prescribió FT de abril de 2001 a abril de 2002, en la consulta externa o en las salas de ingreso de 11 hospitales de Ciudad de La Habana (clínicos quirúrgicos “Salvador Allende”, “Calixto García”, “10 de Octubre”, “Julio Trigo” y “Manuel Fajardo”; los pediátricos de Centro Habana, “A. Aballí” y “William Soler”, Oftalmológico “Ramón Pando Ferrer”, los institutos de Hematología e Inmunología y el de Oncología y Radiobiología).

Se empleó un método de supervisión intensiva en el que el médico prescriptor de FT recogía mensualmente todos los eventos que presentaba el paciente durante el tratamiento, bajo la supervisión del farmacoepidemiólogo hospitalario.

Además del tipo y del número de eventos presentados durante el tratamiento con FT, se evaluaron también las variables causalidad y gravedad de cada uno de ellos así como la edad, el sexo y el esquema de tratamiento empleado.

En modelos confeccionados al efecto se recogieron los datos de los pacientes por los médicos prescriptores. Los eventos fueron analizados de forma individual y posteriormente discutidos por los autores para valorar la atribución causal y la gravedad de estos, teniendo en cuenta las categorías empleadas en The Uppsala Monitoring Centre<sup>1</sup> y los criterios de *Naranjo*,<sup>2</sup> respectivamente.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, distribución de frecuencias y porcentaje de las variables empleadas.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 425 pacientes en los 11 hospitales participantes, sin embargo, en 38 casos (8,9 %) no se recogió adecuadamente la información, por lo que la observación quedó reducida a 387 pacientes (tabla 1).

Tabla 1. Pacientes incluidos según hospitales participantes y reporte de eventos adversos durante el tratamiento

Hospitales	Eventos			Total	
	Sí	No	No datos	No.	%
Instituto Hematología	40	86	36	162	38,1
10 de Octubre	5	55	2	62	14,6
Oftalmológico Pando Ferrer	-	44	-	44	10,4
Calixto García	4	33	-	37	8,7
Pediátrico Centro Habana	11	24	-	35	8,2
Julio Trigo	19	8	-	27	6,4
Salvador Allende	6	16	-	22	5,2
Instituto de Oncología	1	12	-	13	3,0
Pediátrico A. Aballí	-	11	-	11	2,6
Manuel Fajardo	-	7	-	7	1,6
Pediátrico William Soler	-	5	-	5	1,2
Total	86	301	38	425	100

La mediana de la edad de los pacientes observados fue de 29 años (DE: 22,37) con un rango que osciló entre 1 y 79 años.

Se presentó al menos un evento adverso en 86 pacientes. En la mayoría de ellos solo se reportó 1 ó 2 eventos, aunque en un paciente se registraron 6 eventos durante el tratamiento con FT (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según el número de eventos presentados durante el tratamiento con FT

	No.	%
Pacientes con 1 evento	57	66,3
Pacientes con 2 eventos	20	23,3
Pacientes con 3 eventos	5	5,8
Pacientes con 5 eventos	3	3,5
Pacientes con 6 eventos	1	3,5
Total	86	100

En la tabla 3 se relacionan los eventos reportados así como su relación de causalidad con el FT. Se observa que, en los 86 pacientes, se registraron 133 eventos, en algunos casos como ya se mencionó, más de un evento por paciente. La mayoría de los eventos se consideró como posiblemente provocado por el fármaco.

Tabla 3. Distribución y descripción de los eventos presentados durante el tratamiento con FT según las categorías de causalidad

Clasificación	Tipo de evento (pacientes)	No.	%
Definitivo	Dolor en el sitio de la inyección (22), eritema en el sitio de la inyección (9), signos inflamatorios en el sitio de inyección (3), induración en el sitio de la inyección (2), dolor en el brazo de la inyección (1)	37	27,8
Probable	Fiebre (1), malestar general (1), dolor muscular (1), cefalea (1)	4	3,0
Posible	Fiebre (26), cefalea (10), diarreas (7), astenia (6), náuseas (4), vómitos (3), coriza (3), erupción cutánea (3), artralgia (2), dolor abdominal (2), escalofríos (1), fatiga (1), taquicardia (1), malestar general (1), dolor muscular (1), disnea (1), mareo (1), hipotensión arterial (1)	74	55,6
Condicional	Mejor estado de ánimo (2), leucopenia (1), depresión (1)	4	3,0
Improbable	Insuficiencia respiratoria aguda (1), muerte (2), cólico nefrítico (1), accidente isquémico transitorio (1)	5	3,8
No evaluable	Diarreas (3), sacrolumbalgia (1), lipotimia (1), eritema generalizado (1), astenia (1), erupción cutánea (1), hiperglicemia (1)	9	6,8
Total		133	100

En relación con la gravedad, el 93,2 % de los eventos registrados fueron clasificados como leves. Siete eventos (5,3 %) fueron valorados como moderados: a) erupción cutánea máculo papular pruriginosa y generalizada en un niño de 13 años ingresado por una meningoencefalitis bacteriana que requirió prolongación de su hospitalización; b) malestar general en un hombre asmático de 49 años que fue baja laboral; c) hiperglicemia detectada en un hombre asmático de 47 años durante el tratamiento con FT; d) accidente transitorio isquémico en una paciente de 58 años con infecciones respiratorias a repetición; e) cólico nefrítico en una paciente de 19 años tratada con FT por herpes simplex; f) astenia y malestar general en un niño de 12 años que fue baja escolar por más de 3 días y g) diarreas en un niño de 2 años con diversas infecciones a repetición que requirió reposo por más de 3 días.

Ningún evento se evaluó como grave, sin embargo, dos (1,5 %) fueron fatales: la muerte de un paciente de 76 años con insuficiencia respiratoria y la de una mujer de 47 años con neoplasia de mama.

Se detectaron 49 eventos en los 35 pacientes cuyas edades estaban comprendidas entre 0 y 14 años; se encontraron entre los más frecuentes fiebre, diarreas y eritema en el sitio de la inyección. Dolor en el sitio de la inyección y fiebre constituyeron los más frecuentes de los 42 eventos presentados en 27 pacientes con edades entre 15-29 años. La cefalea fue el evento que más se reportó en 17 pacientes de 45-59 años, mientras que en aquellos de más de 60 años predominó también la fiebre entre los 10 eventos reportados en este grupo de edad.

Se registraron más eventos en mujeres (45 pacientes, 80 eventos de los 133) que en hombres, aunque en igual proporción entre sexos en relación con el tipo de evento, excepto para la cefalea que se presentó más en mujeres que en hombres, 10:1.

Al analizar el total de unidades de FT administradas a los pacientes y cuántos de ellos presentaron eventos, se observa que aquellos que recibieron menos unidades presentaron más eventos (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de pacientes según número de unidades de FT recibidas y ocurrencia de eventos

Unidades totales recibidas de FT	Pacientes con eventos	
	No.	%
1-5	6	6,9
6-10	44	51,2
11-15	4	4,7
16-20	24	27,9
21-25	1	1,16
26-30	1	1,16
36-40	1	1,16
46-50	1	1,16
100	2	2,33
150	2	2,33
Total	86	100

## DISCUSIÓN

Durante el tratamiento con FT, la mayoría de los eventos que se reportaron fueron leves y de ellos los considerados como definitivos, fueron los efectos locales relacionados con la vía de administración, mientras que los fatales no fueron relacionados con la administración del fármaco. Estos resultados hablan a favor de la seguridad del FT.

Teniendo en cuenta la infranotificación que caracteriza al reporte espontáneo de reacciones adversas a los medicamentos,<sup>5,6</sup> se empleó una vigilancia intensiva en la que cualquier acontecimiento clínico que refiriera el paciente o se constatará por el médico fue registrado, es decir, el médico prescriptor no tenía que preguntarse si el evento era o no provocado por el fármaco, de esta forma se pudo recoger mayor información. Este método no ha sido empleado por otros autores, pues no tenían como objetivo identificar reacciones adversas al FT.<sup>7-11</sup> Así, esta investigación es la primera en tratar la seguridad del FT (Hebertrans) como objetivo principal.

Los eventos que se consideraron como reacciones adversas definitivamente provocadas por el FT fueron aquellos relacionados con la vía de administración, en ellos la secuencia cronológica entre la administración del fármaco y el evento fue adecuada, y no existió otra causa alternativa que los produjera. La mayoría de ellos se repitieron en cada exposición al fármaco. Cuando los pacientes terminaron el tratamiento estos eventos no se repitieron.

En los eventos clasificados como reacciones adversas probables se tuvo en cuenta la secuencia temporal adecuada y que no existía la posibilidad de que se pudiera explicar por otra causa, sin embargo, eran manifestaciones muy inespecíficas (fiebre, malestar general, cefalea y dolor muscular) y no hubo re-exposición al FT para poder evaluarlas como definitivas.

Para los eventos evaluados como posibles reacciones adversas del FT la secuencia temporal era razonable pero existían causas alternativas que también podían explicarlos, ya fueran enfermedades concurrentes o fármacos administrados conjuntamente o con anterioridad al tratamiento actual.

Se consideraron como condicionales eventos de los que se necesita más información para evaluarlos y como improbables aquellos para los que la secuencia temporal fue biológicamente improbable y además existían causas alternativas que los explicaban mejor.

El desenlace favorable de casi la totalidad de los eventos que se reportaron durante el tratamiento también apoya el criterio de inocuidad del FT.

Los 2 desenlaces fatales que se presentaron, no se consideraron relacionados con la administración del FT. Uno de ellos es el de un paciente del sexo masculino de 76 años de edad que ingresó con una bronconeumonía e insuficiencia cardíaca descompensada a quien se le indicó 1 unidad de FT en días alternos hasta completar 6 bulbos, pero solo recibió 2 dosis pues el médico de asistencia se lo retiró ante la insuficiencia respiratoria que presentó, agravó el cuadro clínico y falleció el mismo día que se retiró el fármaco; la necropsia informó que la causa indirecta de la muerte fue una bronconeumonía bilateral abscedada y la básica una bronconeumopatía crónica. También se evaluó de improbable la muerte de una paciente del sexo femenino de 58 años de edad con neoplasia de mama y metástasis generalizadas que fallece en su casa; hacía 2 meses que había comenzado el tratamiento con FT a la dosis de 1 unidad semanal durante un año, recibió hasta su fallecimiento 8 unidades en total. La causa indirecta de la muerte en el informe forense destaca metástasis pulmonar bilateral y la básica un carcinoma ductal infiltrante de la mama derecha operada.

Debido a la gran variedad de esquemas de tratamiento empleados,<sup>12</sup> se analizó el total de unidades de FT recibidas durante el tratamiento y se observó que a medida que estas aumentaban no se reportaban más eventos, por lo que no parece que exista relación entre estas variables.

Algunos sesgos pudieron estar presentes en esta investigación, como el que los médicos registraran solo aquellos eventos que ellos consideraban como provocados por el FT y no todos los que se presentaran, o el de memoria por parte de los pacientes, teniendo en cuenta que eran interrogados mensualmente. Sin embargo, a pesar de estas y otras limitaciones (falta de un grupo control, por ejemplo) la investigación fue capaz de generar una señal: el FT parece ser un medicamento seguro en la práctica clínica diaria.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Red de Farmacoepidemiología en Ciudad de La Habana, sin cuya labor este trabajo no se hubiera realizado: doctores Deborah Rodríguez, Alberto Morris, Santos

Huete, Elisa Pérez, Margarita Egaña, Ismary Alfonso, Armando Páez, Luis M. Guerra, Alba Moinello, Addis Martín. También al doctor Catalino Ustariz y colegas del Instituto de Hematología e Inmunología, las doctoras M. Victoria Hernández, Ana M. Torres, Hilda Pauste, Leticia Cristian, Isabel Martínez, Concepción Insua, María Nila Santos, Déborah García, así como al doctor Juan R. Martínez, quienes aportaron datos de sus pacientes para este trabajo.

## SUMMARY

### **Adverse drug effects associated to the treatment of patients with transfer factor. City of Havana, 2004**

Transfer factor called Hebertrans is an immunostimulant used in a wide range of diseases. The safety of this drug has been assessed in several clinical assays prior to registration, but not in aftermarket research studies. Therefore, a multicenter observational study of active surveillance was carried out in patients treated with transfer factor in 11 hospitals located in the City of Havana to detect adverse events in the course of treatment, and then to classify them by cause and severity. Data was collected by the immunologist in each hospital and supervised by the pharmacological epidemiologist. During the treatment, information was gathered from 387 patients where 133 events were reported in 86 cases (22,2%). The most frequent were fever, pain, erythema at the site of injection, headache and diarrhea; 92,5% of events were slight. 27,8% of adverse events were definitively caused by the drug and mainly related to the route of administration. Transfer factor was a safe drug for the patients under observation.

**Key words:** Transfer factor, Hebertrans, adverse reactions, adverse events, Drug Surveillance, Pharmacological Epidemiology.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO/Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia [on line]. Fecha acceso 24 de mayo de 2002. Disponible en: <http://www.who-umc.org/pdfs/guidelinesspa.pdf>
2. Naranjo CA, Busto UE. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo CA. Métodos de farmacología clínica. Cap 14. Washington: OMS-OPS; 1992. p. 331.
3. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Hebertrans. La Habana : CIGB; 1990.
4. Fernández CB. Factor de transferencia, nuevas actividades biológicas. Avances Médicos de Cuba. 1999;7:30-2.
5. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham N, Park B. Fortnightly review: adverse drug reactions. BMJ. 1998;316:1295-8.
6. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Patient safety: adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med. 2003;348:1556-64.
7. 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):191-6.

8. 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;10:80-1.
9. Inclán G, Bernal B, del Valle L. 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.
10. Sánchez M, Quintero J, Marsán V. Evaluación y terapéutica inmunológica en la otitis media supurativa crónica no colesteatomatosa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2001;17(3):175-83. En línea 23 de marzo de 2003. Disponible en: [http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol17\\_3\\_01/hih04301.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol17_3_01/hih04301.htm)
11. Valdes AF, Martin OL, Lastra G. Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor. *Rev Alerg Mex.* 1993;40(5):124-31.
12. 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.* 2005;31(4). (En prensa).

Recibido: 8 de noviembre de 2005. Aprobado: 9 de diciembre de 2005.

Dra. *María Aida Cruz Barrios*. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). Calle 44 No. 502 esq. 5ta Ave, municipio Playa, Miramar, Ciudad de La Habana. Correo electrónico: [maida@mcdf.sld.cu](mailto:maida@mcdf.sld.cu)

<sup>1</sup>Master en Farmacoepidemiología. Profesor Auxiliar.

<sup>2</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>3</sup>Especialista I Grado en Farmacología.

<sup>4</sup>Especialista de II Grado en Farmacología.

<sup>5</sup>Especialista de I Grado en Medicina.