

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

## Patrones de prescripción de factor de transferencia en 11 hospitales de Ciudad de La Habana, 2002

María Aida Cruz Barrios,<sup>1</sup> Blanca Nieves Rodríguez Montiel,<sup>2</sup> Juan A. Furones Mourrelle,<sup>1</sup> Addis D. Martín de la Riva,<sup>3</sup> Luis Máximo Guerra Suárez<sup>3</sup> y Armando Tomás Páez Pérez<sup>3</sup>

### RESUMEN

El factor de transferencia (FT) es un inmunoestimulante que se emplea en una amplia gama de enfermedades. A pesar de que sus indicaciones están reguladas, la oferta resulta habitualmente insuficiente por lo que se sospecha una sobre utilización de este fármaco en la práctica clínica habitual, por tal motivo se realizó un estudio de utilización del medicamento en 11 hospitales de Ciudad de La Habana para caracterizar la prescripción de este fármaco postcomercialización. Se analizó la prescripción en 425 pacientes encontrando que el 94,1% recibió el medicamento en la consulta externa del hospital, el 70,8% de las prescripciones no está dentro de las aprobadas en el registro sanitario, el 56,7% de las indicaciones fueron en enfermedades infecciosas recurrentes y se emplearon 34 esquemas de tratamiento diferentes. Concluimos que el uso de FT en la práctica clínica habitual no se ajusta a las regulaciones aprobadas para su empleo.

*Palabras clave:* Factor de transferencia, estudio de utilización de medicamentos, farmacoepidemiología, inmunoestimulantes, hábitos de prescripción.

### INTRODUCCIÓN

La Farmacoepidemiología es una rama de la salud pública que tiene como principal objetivo garantizar la información que conduzca a proteger la salud de las poblaciones y mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Desde una perspectiva académica su propósito fundamental es proporcionar y evaluar un servicio de salud.

Actualmente su campo de acción es esencial para cualquier sistema sanitario, porque nos permite juzgar sobre las causas de los usos y de los efectos de los medicamentos, evaluar las consecuencias de las políticas de medicamentos, mejorar los patrones de utilización de estos y sobre todo, valorar el impacto de los fármacos sobre la morbilidad y la mortalidad en una población definida.

Sus métodos de trabajo se desarrollan en la llamada Fase IV, es decir, después que el medicamento ha sido aprobado para su comercialización y una de sus herramientas para alcanzar este objetivo son los estudios de utilización de medicamentos (EUM).<sup>1,2</sup>

Los EUM enfocan su atención en el momento de la prescripción de los medicamentos para evaluar la pertinencia, la cuantía, la variabilidad y los costes, por lo que constituyen una verdadera auditoría terapéutica para conocer qué se prescribe, con qué beneficio, con qué riesgos y a qué costos para la comunidad, elementos todos ellos necesarios para la toma de decisiones del sistema sanitario.<sup>2</sup>

El factor de transferencia (FT) es un hemoderivado que se emplea en el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia celular. En Cuba se comercializa con el nombre de Hebertrans, consiste en un extracto dializable de leucocitos que transfiere inmunidad de un donante inmune a otro con déficit inmunológico. Se produce en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba. (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Hebertrans. Ciudad de La Habana, CIGB; 1990).

Habitualmente su demanda supera a la oferta, a pesar de que sus indicaciones están reguladas (pacientes con inmunodeficiencia celular, herpes zoster, herpes simple, ataxia, telangectasia, neoplasias, asma bronquial, dermatitis atópica y queratoconjuntivitis alérgica); sin embargo el esquema de tratamiento recomendado es muy abierto y poco específico para cada una de estas indicaciones: 1-2 unidades (U) por vía intramuscular o subcutánea, diarias o en días alternos, la duración del tratamiento varía de períodos cortos de 1-2 semanas hasta esquemas de varios meses (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Hebertrans. Ciudad de La Habana, CIGB; 1990).

Se sospecha una sobreutilización no justificada de este en la práctica clínica habitual por lo que nos propusimos describir cómo se usa este fármaco por los prescriptores en la asistencia médica.

El presente reporte forma parte de una investigación Fase IV que analiza la evolución clínica de los pacientes, así como los eventos adversos que se presentaron durante el tratamiento con FT y hasta un año después de concluido este.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio transversal y descriptivo de utilización de medicamentos, de tipo prescripción-indicación con elementos de esquema terapéutico.

El diseño contemplaba la inclusión de todos los pacientes atendidos en la consulta externa de Inmunología de 18 hospitales de Ciudad de La Habana, a quienes se les prescribiera FT en el período de abril del 2001 a abril del 2002 así como a todos los pacientes hospitalizados a quienes durante ese período se les indicara el fármaco.

Los hospitales participantes iniciales fueron: Clínicoquirúrgicos “Salvador Allende”, “Calixto García”, “10 de Octubre”, “Julio Trigo”, y “Manuel Fajardo”; los pediátricos de Centro Habana, “A. Aballí” y “William Soler”; el oftalmológico “R. Pando Ferrer”, los institutos de investigaciones de Hematología e Inmunología y el de Oncología-Radiobiología, además los Clínicoquirúrgicos “Miguel

Enríquez”, “Joaquín Albarrán”, “Enrique Cabrera”, “Hermanos Ameijeiras”, y los pediátricos “Juan M. Márquez”, San Miguel del Padrón, y del Cerro. Estos hospitales eran los que más demanda de FT tenían y a los que más se les distribuyó el fármaco en los tres primeros meses del año 2001. Sin embargo, posteriormente la distribución de FT en la ciudad no fue estable en el período de estudio, lo que provocó un ritmo lento de inclusión de pacientes y que no todos los hospitales participaran en este, esto determinó la salida de los últimos 7 hospitales.

Para caracterizar la prescripción de FT se estudiaron las siguientes variables: motivo de la prescripción (según el diagnóstico del médico), pauta terapéutica empleada (unidades de FT, intervalo de dosis, duración del tratamiento, vía de administración) y realización o no de estudios inmunológicos antes de la prescripción (rosetas activa y espontánea, prueba de hipersensibilidad cutánea retardada, transformación blástica y conteo de linfocitos CD4 y CD8).

Se realizaron visitas de control a los hospitales con el objetivo de asegurar la calidad de la información.

En modelos confeccionados al efecto se recogieron los datos de los pacientes por los médicos prescriptores con la asesoría del farmacoepidemiólogo del hospital. Para el análisis de los resultados se confeccionó una base de datos en el paquete estadístico SPSS empleándose como medida de resumen de los resultados su distribución proporcional.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 425 pacientes de los 11 hospitales participantes. La media de la edad fue de 26 años con un rango que osciló entre 6 meses y 79 años. El 37,2% tenía entre 0 y 14 años, el 52, 2% entre 15 y 59 y el 10,1% 60 años y más.

En la tabla 1 se describen los pacientes incluidos por cada centro y el lugar donde se originó la prescripción. Se identificó que a 399 pacientes, el 94,1%, se les indicó el FT en la consulta externa.

Tabla 1. Distribución de pacientes incluidos según hospitales y lugar de la prescripción

Hospitales	Pacientes con prescripción de FT		Total	
	En consulta externa	En pacientes ingresados	No.	%
Instituto				
Hematología-Inmunología	162	-	162	38,1
"10 de Octubre"	62	-	62	4,6
Oftalmológico				
"R. Pando Ferrer"	41	3	44	10,4
"Calixto García"	35	2	37	8,7
Pediátrico Centro Habana	27	8	35	8,2
"Julio Trigo"	27	-	27	6,4
"Salvador Allende"	22	-	22	5,2
Instituto				
Nacional de Oncología	-	13	13	3,0
Pediátrico "A. Aballí"	11	-	11	2,6
"Manuel Fajardo"	7	-	7	1,6
Pediátrico "William Soler"	5	-	5	1,2
Total	399	26	425	100

Los diferentes trastornos para los que se prescribió el FT se muestran en la tabla 2. Las enfermedades infecciosas recurrentes incluyeron: infecciones respiratorias, 147 pacientes; coexistencia de varias infecciones en un mismo paciente (otitis, bronconeumonías, catarros, faringoamigdalitis, candidiasis oral o vaginal, giardiasis, sepsis urinarias, piodermatitis, conjuntivitis, hepatitis o hidroadenitis), 61 pacientes; diarreas crónicas, 20 pacientes; infecciones en piel y mucosas en 12 casos y sepsis urinaria en otro. Las enfermedades oftalmológicas fueron queratoconjuntivitis (21 pacientes), uveítis (10 pacientes), úlcera corneal (3 pacientes), endoftalmitis posquirúrgicas (2 pacientes), conjuntivitis por estafilococos (3 pacientes), queratitis (1 paciente) y ojo seco (1 paciente). Como enfermedades infecciosas se consideraron herpes simple (22 casos), gingivoestomatitis (3 casos), meningitis bacteriana y otitis aguda con 2 pacientes cada una y 4 pacientes con herpes zoster, condiloma acuminado, molusco contagioso y sinovitis de la cadera respectivamente. Las enfermedades alérgicas incluyeron dermatitis atópica con 13 casos y rinitis en 3.

Tabla 2. Distribución de pacientes según diagnóstico que motivó la prescripción

Motivos de la prescripción de FT	Pacientes	
	No.	%
Enfermedades infecciosas a repetición	241	56,7
Enfermedades oftalmológicas	41	9,6
Asma bronquial	39	9,2
Enfermedades infecciosas	33	7,8
Inmunodeficiencia celular	19	4,5
Enfermedades alérgicas	16	3,8
Neutropenia	15	3,5
Neoplasia	9	2,1
Diarreas crónicas	4	0,9
Bronquiectasia	2	0,5
Psoriasis	2	0,5
Dermatitis cenicienta	1	0,2
Síndrome de la línea media	1	0,2
Inflamación de las cuerdas vocales	1	0,2
Conectivopatía	1	0,2
Total	425	100

Sólo al 40,2% de los pacientes se les realizó al menos uno de los estudios inmunológicos previos (tabla 3). En esa misma tabla se relaciona esta variable con el diagnóstico del paciente y se observa que en la inmunodeficiencia celular hubo 2 pacientes, de 17, a los que no se les realizó ningún estudio para confirmar tal diagnóstico.

Tabla 3. Distribución de los pacientes según realización de estudios inmunológicos previos a la prescripción de FT y diagnóstico

Estudios inmunológicos previos	Inmunodeficiencia celular		Otros diagnósticos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	17	89,5	154	38	171	40,2
No	2	10,5	252	62	254	59,8
Total	19	100	406	100	425	100

Las pautas empleadas con el FT fueron muy variadas. Se recogieron 34 esquemas de tratamiento diferentes, los 15 más frecuentes aparecen en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de pacientes según las 10 pautas de tratamientos más frecuentes con FT

Pautas de tratamiento más frecuentes	No.	%
1 U semanal por 2 meses	169	39,8
1 U 2 veces/semana por 2 meses	92	21,6
1 U diaria < 1 mes	19	4,5
1 U semanal por 1 mes	16	3,8
2 U semanal por 1 mes	16	3,8
1 U 2 veces/semana por 1 año	15	3,5
2 U semanal por 2 meses	10	2,4
1 U 3 veces/semana por 1 año	8	1,9
1 U 2 veces/semana por 6 meses	8	1,9
1 U 2 veces/semana por 3 meses	8	1,9
1 U 3 veces/semana por 3 meses	7	1,6
2 U diarias o en días alternos < 1 mes	6	1,4
1 U semanal por 3 meses	6	1,4
1 U diez días/mes por 2 meses	4	0,9
1 U cada 10 días por 2 meses	4	0,9

Si consideramos los diagnósticos y los esquemas de tratamiento más empleados, encontramos que en las infecciones respiratorias recurrentes la administración de 1 unidad una vez por semana durante dos meses fue la pauta más indicada (56,1%), al igual que en los pacientes con herpes simplex, 41% de los 22 que tenían este diagnóstico y en la inmunodeficiencia celular (37% de 19 pacientes). En el asma bronquial fue más frecuente la prescripción de 1 unidad 1 ó 2 veces por semana indistintamente durante dos meses, 22 pacientes para el 56,4% del total de pacientes asmáticos. En las neutropenias el esquema más frecuente fue 1 unidad diaria en un período menor de un mes (5 pacientes) o 10 días al mes durante 2 meses (5 pacientes).

La vía de administración más empleada para la administración de FT fue la vía subcutánea, 356 casos que representó el 83,8% del total de pacientes mientras que la vía intramuscular se empleó más en pacientes con infecciones recurrentes (55,1%) y en el asma bronquial (18,8%).

## DISCUSIÓN

La mayoría de las prescripciones de FT no se ajustaron a lo establecido para este fármaco. Al analizar los motivos de indicación, sólo se ajustaron a lo aprobado por el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) el 29,2% del total de estas; el resto de las indicaciones en que se prescribió, que representan el 70,8%, no están dentro de las aprobadas en el registro sanitario. Sugerimos auditar más la prescripción por las autoridades sanitarias competentes para no usar el FT en indicaciones

no autorizadas, ya que la relación beneficio-riesgo en estas no está establecida, así como la realización de ensayos clínicos que justifiquen la eficacia de dichas indicaciones. También es oportuno que se promuevan medidas administrativas y educativas para ajustar la prescripción a los diagnósticos aprobados. Es de señalar el uso por parte de los prescriptores de términos que no son enfermedades en los "motivos de indicación de FT", algo que frecuentemente se encuentra cuando se confeccionan documentos de carácter legal, como las recetas y los certificados de medicamentos, lo cual debe analizarse en el área de medicamentos.

Además, el FT fue más recetado a los pacientes que se atendían en la consulta externa que en los hospitalizados, a pesar de que está registrado para su comercialización por el CECMED como un medicamento de uso intrahospitalario. Estos resultados deben analizarse y valorar la necesidad de modificar el registro sanitario de este fármaco.

Los esquemas de tratamiento con FT son muy variados y no observamos un esquema específico para cada indicación. Esto se debe a que en la posología recomendada no se precisa una pauta terapéutica para cada una de las indicaciones aprobadas. Conocer los esquemas inapropiados es importante para el sistema sanitario porque generan resultados clínicos no homogéneos y gastos innecesarios, por lo que la realización de ensayos clínicos fase IV se reitera como una necesidad. En los estudios nacionales e internacionales publicados los esquemas empleados son también diversos.<sup>4-10</sup>

Por otra parte, se observó que la prescripción de este inmunomodulador se hace teniendo en cuenta casi exclusivamente la clínica del paciente y no los parámetros inmunológicos, que en definitiva son los que confirman el diagnóstico de la inmunodeficiencia celular y la justificación del tratamiento. Esta situación, provocada por la escasez de los reactivos necesarios debido a la crisis económica, agudizada por las condiciones que impone el bloqueo de los Estados Unidos a nuestro país, contribuye a la sobreutilización injustificada del fármaco y por tanto a un aumento de los costos del sistema sanitario.

Otro aspecto a valorar es que no todos los pacientes a quienes se les prescribió el FT en el período de estudio fueron incluidos. En las visitas realizadas a los hospitales participantes se compararon las recetas de FT en la farmacia contra el número de pacientes incluidos y no siempre coincidieron por lo que creemos que existieron prescripciones por complacencia y también para pacientes que no eran atendidos en el hospital. Por estos motivos no podemos descartar que algún sesgo de selección pueda haber afectado los resultados de este estudio. No obstante, a pesar de estas limitaciones, el estudio encontró prescripciones irracionales de FT.

Concluimos que el uso de FT en la práctica clínica habitual no se ajusta a las regulaciones aprobadas para su empleo debido a que se prescribe en enfermedades no autorizadas y a nivel extrahospitalario.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Red de Farmacoepidemiología en Ciudad de La Habana, sin cuya labor este trabajo no se hubiera realizado: Dr. Jesús J. Rego, Dra. Margarita Egaña, Dra. Ismary Alfonso, Dra. Dulce M. Calvo, Dra. Deborah Rodríguez, Dr. Alberto Morris, Dr. Santos Huete, Dra. Alba Moinello, Dra. Elisa Pérez. También agradecemos a los médicos inmunólogos Catalino Ustariz y colegas, M. Victoria Hernández y Ana M. Torres, Hilda Pauste, Juan R. Martínez, Leticia Cristian, Isabel Martínez, Concepción Insua, María Nila Santos, y a la pediatra Déborah García que pacientemente aportaron datos de sus pacientes para este trabajo.

## **SUMMARY**

**Patterns of prescription of the transfer factor in 11 hospitals located in the City of Havana, 2002**

The transfer factor is an immunostimulant that is used in a wide array of diseases. Despite the fact that indications for this product are regulated, offer is generally insufficient and it is suspected that this drug is overused in daily clinical practice. Therefore, a drug utilization study was conducted in 11 hospitals located in the City of Havana to characterize the after-market prescription of this pharmaceutical. Prescribing practices were analyzed in 425 patients, which yielded that 94.1% was given the drug by the outpatient service, 70.8% of prescriptions were not included in those approved by the health registry; 56.7% was directed to treat recurrent infectious diseases and 34 different therapeutic schemes were followed. It was concluded that the use of TF in the present clinical practice does not comply with the regulations passed for this product.

*Key words:* transfer factor, drug use study, pharmacoepidemiology, immunostimulant, prescription practices.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Stolley P, Laporte JR. The Public Health, the University, and Pharmacoepidemiology. En: Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3ra ed. Chichester: John Wiley and Sons; 2000. p. 75-89.
2. Drug utilization studies. Methods and uses. Dukes. MNG, ed. Geneva: WHO; 1993. (European Series; No. 45).
3. Fernández CB. Factor de transferencia, nuevas actividades biológicas. *Avan Méd Cuba* 1999;7:30-32.
4. Inclán G, Bernal B, Valle L del. 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):92-97.
5. 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.

6. 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 1995;58(4):148.
7. García MC, Cuza M, Sánchez A, Abdo A. Factor de transferencia y extractos bacterianos en asmáticos con infecciones respiratorias recurrentes. Alergia Asma Inmunol Pediatr 1998;7(4):124.
8. Valdés AF, Martín OL, Lastra G. Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor. Rev Alerg Mex 1993;40(5):124.
9. Marsán V, Villalescusa R, Valle L del, Arce A, Torres I, Macías C. Inmunodeficiencia primaria combinada: presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2001;17(1):55-8. En línea: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol17\\_1\\_01/hih08101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol17_1_01/hih08101.htm) [23 marzo 2003].
10. 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 2001;17(3):175-83. En línea: [http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol17\\_3\\_01/hih04301.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol17_3_01/hih04301.htm) [23 marzo 2003].

Recibido: 9 de enero de 2004. Aprobado: 7 de julio de 2004.

*María Aida Cruz Barrios*. Calle 44 No. 502, esq. 5ta ave. Playa, CP 11300. E-mail: [maida@mcds.sld.cu](mailto:maida@mcds.sld.cu)

<sup>1</sup>**Profesora Auxiliar de Farmacología. Máster en Farmacoepidemiología.**

<sup>2</sup>**Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Diplomada en Farmacoepidemiología.**

<sup>3</sup>**Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Diplomado en Farmacoepidemiología.**