

Beneficio-riesgo del uso de factor de transferencia (Hebertrans®) en la práctica médica habitual

Benefit-risk use of transfer factor (Hebertrans®) in usual medical practice.

Risco-benefício do uso de fator de transferência (Hebertrans®) na prática médica habitual.

Bénéfice-risque de l'utilisation du facteur de transfert (Hebertrans®) dans la pratique médicale habituelle.

María Aida Cruz Barrios¹, Juan Antonio Furones Mourelle²

DOI: 10.19136/hs.a18n2.2918

ARTÍCULO ORIGINAL

Fecha de recibido: 03 de diciembre de 2018. Fecha de aceptado: 05 de febrero de 2019.

Autor de Correspondencia:

María Aida Cruz Barrios Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba

Responsable de la correspondencia

Dirección postal: Calle 100 # 10132 entre E y Perla, Altahabana, Boyeros, La Habana. Teléfono: 7 643 14 28-31, extensión 166.

Correo electrónico: maria.cruz@infomed.sld.cu

Resumen

Objetivo: Analizar la relación beneficio-riesgo del FT (Hebertrans®) en la práctica médica.

Material y Métodos: Se empleó el enfoque bayesiano para comparar la probabilidad de beneficio (evolución satisfactoria de los pacientes) con la de riesgo (presencia de reacciones adversas durante o después del tratamiento). La información se obtuvo de publicaciones que investigan las reacciones adversas y la evolución clínica de pacientes tratados con Hebertrans®.

Resultados. Se observó mayor porcentaje de reacciones adversas entre los que evolucionaron de forma no satisfactoria (24,5%), que entre los que evolucionaron bien (12,2%). La diferencia entre beneficio y riesgo favoreció al primero (Factor de Bayes =2,3).

Conclusiones: El balance beneficio-riesgo por el uso de factor de transferencia, (Hebertrans®), fue a favor del beneficio, pues a pesar que la evolución clínica de los pacientes no es satisfactoria, este medicamento provoca pocas reacciones adversas; las más frecuentes están relacionadas con el sitio de administración y son leves. Sin embargo, son necesarios estudios epidemiológicos controlados para verificar estos resultados.

Palabras clave: Factor de transferencia; reacciones adversas; beneficio-riesgo; Farmacoepidemiología

¹Médico, Doctora en Ciencias Médicas, profesora e investigadora Titular. Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba. <http://orcid.org/0000-0001-9128-7614>

²Doctor en Ciencias de la Salud, profesor e investigación Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba <http://orcid.org/0000-0002-1634-1307>

Abstract.

Objective: Analyze the benefit-risk ratio of FT (Hebertrans®) in medical practice.

Materials and methods: The Bayesian approach was used to compare the likelihood of benefit (satisfactory evolution of patients) with risk (presence of adverse reactions during or after treatment). The information was obtained from publications investigating adverse reactions and the clinical evolution of patients treated with Hebertrans®

Results. A higher percentage of adverse reactions was observed with patients who evolved in an unsatisfactory way (24.5%), than among those who progressed correctly (12.2%). The difference between benefit and risk favored the first (Bayes Factor = 2.3).

Conclusions. The benefit-risk balance for the use of the transfer factor (Hebertrans®) was in favor of the benefit, despite the fact that the clinical evolution of patients is not satisfactory, this drug causes few adverse reactions; the most frequent are related to the administration site and are mild. However, controlled epidemiological studies are necessary to verify these results.

Keywords: Transfer factor; adverse reactions; benefit-risk; pharmacoepidemiology.

Résumé

Objectif: Analyser le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de FT (Hebertrans®) dans la pratique médicale habituelle.

Matériel et méthodes: L'approche bayésienne a été utilisée pour comparer la probabilité d'avantage (évolution satisfaisante des patients) à risque (présence d'effets indésirables pendant ou après le traitement). L'information a été obtenue à partir de publications qui étudient les effets indésirables et l'évolution clinique des patients traités par Hebertrans®

Résultats. Un pourcentage plus élevé d'effets indésirables a été observé chez les patients qui ont évolué de manière peu satisfaisante (24,5%), que chez ceux qui ont évolué correctement (12,2%). La différence entre bénéfice et risque a favorisé le premier (facteur de Bayes = 2,3).

Conclusions: Le rapport bénéfice-risque pour l'utilisation du facteur de transfert (Hebertrans®) était en faveur du profit, bien que l'évolution clinique des patients n'est pas satisfaisante, ce médicament provoque peu de réactions indésirables; les plus fréquentes sont liées au site d'administration et sont bénignes. Cependant, des études épidémiologiques contrôlées sont nécessaires pour vérifier ces résultats

Mots-clés: Facteur de transfert; réactions indésirables; bénéfice-risque; pharmacoépidémiologie.

Resumo

Objetivo: Analisar a relação risco-benefício do FT (Hebertrans®) na prática médica.

Materiais e métodos: Utilizou-se uma abordagem Bayesiana para comparar a probabilidade de benefício (evolução satisfatória dos doentes) com a de risco (presença de reações adversas durante ou após o tratamento). A informação foi obtida através de publicações que investigam as reações adversas e a evolução clínica dos doentes tratados com Hebertrans®

Resultados: Observou-se uma maior percentagem de reações adversas entre aqueles que evoluíram de modo satisfatório (24,5%), e os que evoluíram bem (12,2%). A diferença entre benefício e risco favoreceu o primeiro (Fator Bayes = 2,3).

Conclusão: A relação risco-benefício para o uso do fator de transferência (Hebertrans®) foi favorável ao benefício, pois apesar de a evolução clínica dos doentes não ser satisfatória, este medicamento provoca poucas reações adversas; as mais frequentes estão relacionadas com o local de administração e são ligeiras. No entanto, são necessários estudos epidemiológicos controlados para confirmar estes resultados.

Palavras chave: Fator de transferência; reações adversas; risco-benefício; fármaco-epidemiologia.

Introducción

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.¹

La Farmacoepidemiología es la rama de la Salud Pública que se ocupa de auditar lo anterior, contribuye a establecer medidas preventivas que lleven al uso racional de los medicamentos y por tanto a una relación beneficio-riesgo favorable; la información que aporta 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.^{1,2}

Una de las estrategias fundamentales de la Farmacoepidemiología es la farmacovigilancia; se ocupa sobre todo de identificar las reacciones adversas que provocan los medicamentos. Los métodos para detectar las reacciones adversas pueden ser pasivos, como la notificación voluntaria que hacen los profesionales sobre las reacciones adversas que sospechan, o métodos activos, basados en el seguimiento sistemático y detallado de los pacientes tratados con el medicamento en estudio.^{3,4}

El factor de transferencia (FT) es un hemoderivado; consiste en un extracto dializable de leucocitos que transfiere inmunidad de un donante inmune a un receptor con déficit inmunológico. Su principal indicación es en pacientes con inmunodeficiencia celular, enfermedad caracterizada por la presencia de infecciones recurrentes en los pacientes;⁵ en Cuba está registrado como medicamento, lo produce el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología con el nombre comercial Hebertrans®.^{6,7}

Los ensayos clínicos publicados después de su aprobación por la autoridad reguladora se refieren a su efectividad, no a sus reacciones adversas.^{8,9,10} Los productores del medicamento solo señalan que el FT provoca eritema en el sitio de inyección en el 2% de los pacientes.⁵ Sin embargo, investigaciones realizadas por la red cubana de farmacología^{11,12} detectan otras reacciones adversas.

La primera de estas investigaciones observa las reacciones adversas presentadas en 387 pacientes durante el tratamiento con FT; ¹³ estos mismos pacientes son vigilados durante el año siguiente al tratamiento, para identificar reacciones adversas que demoran más tiempo en aparecer, ¹⁴ y también se analiza su evolución clínica en las condiciones de la práctica médica habitual, pero en este segundo momento del estudio sólo se obtiene información completa para el análisis de 282 pacientes.¹⁵ En el año 2010, a partir de alertas internacionales sobre problemas de seguridad con medicamentos biológicos, que se presentan años después del tratamiento, se realiza una segunda investigación para identificar en estos pacientes reacciones adversas, sobre todo transmisión de infecciones y neoplasias, entre otros eventos.¹⁶

A partir de los resultados del primer estudio, surge la oportunidad de comparar los riesgos del uso del FT ^{13,14} con sus beneficios.¹⁵ El objetivo de este trabajo fue analizar la relación beneficio-riesgo del uso de FT (Hebertrans®), a partir de los resultados de estas investigaciones.

Materiales y métodos

Se analizaron las reacciones adversas que presentaron 282 pacientes durante o después del tratamiento con FT, información que se obtuvo de las publicaciones antes mencionadas y del informe final de investigación.

Los eventos adversos con grado de imputabilidad definitiva, probable o posible -según el algoritmo de Karch y Lasagna-, se consideraron en este análisis reacciones adversas del FT; se estudió la presentación de reacciones adversas según grupos de edad (niños: 0 a 18 años, adultos: 19 a 59 años, ancianos: 60 años y más) así como la gravedad de las mismas.

Con relación a la evolución clínica, la información procedente de los 282 pacientes se analizó según las enfermedades que tenían los pacientes, para las cuales fue indicado el FT y según los grupos de edad. La investigación publicada establece que la evolución clínica es satisfactoria si no hay recaídas de la enfermedad o éstas son menos frecuentes que antes del tratamiento y no satisfactoria si se presentan igual o mayor número de recaídas que antes del tratamiento con FT. Como beneficio, se estimó el desenlace favorable de la variable evolución clínica (satisfactoria) y como riesgo el desenlace desfavorable expresado como presencia de reacciones adversas.

Se estimaron medidas de resumen para datos cualitativos, puntuales e intervalos de confianza al 95 % (IC 95%) para porcentajes y tasas. Como medida de análisis beneficio-riesgo se estimó el Factor de Bayes.¹⁷

Consideraciones éticas: se esperó un balance beneficio-riesgo favorable para los pacientes, toda vez que el FT es un medicamento aprobado para su utilización en la población por la agencia reguladora cubana.

Resultados

Durante el tratamiento con FT y hasta un año después del mismo, 54 pacientes presentan reacciones adversas (20,1% del total). En todos los grupos de edad predomina la ausencia de reacciones adversas: 80% de los niños, 80,8 % de los adultos y 84,4% de los ancianos.

En total, se registran 85 reacciones adversas; la mayoría son leves (98,8%), dos fueron moderadas y ninguna se clasifica como grave o fatal.

En la Tabla 1 se exponen las reacciones adversas registradas según grupos de edad. La fiebre es más frecuente en niños; en los adultos predomina el dolor en el sitio de inyección.

No se observan diferencias significativas entre cada tipo de reacción adversa y los grupos de edades, aunque en los ancianos solo se presentan fiebre, dolor en el sitio de

Tabla 1. Pacientes según tipo de reacción adversa y grupo de edad

Reacción adversa	Total	Niños (N=125)		Adultos (N=125)		Ancianos (N=32)	
		No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)	No.	Tasa x 100 (IC 95%)
Fiebre	21	12	9,6 (5,2-24,5)	7	5,6 (0,7-6,4)	2	6,6 (1,5-9,1)
Dolor en sitio de la inyección	18	4	3,2 (1,1-9,2)	12	9,6 (5,2-4,5)	2	6,6 (0,6-5,8)
Cefalea	10	3	2,4 (0,2-7,1)	6	4,8 (0,7-6,4)	1	3,1 (0,1-2,3)
Eritema en zona de aplicación	7	5	4,0 (0,3-8,3)	2	1,6 (0,2-6,4)	0	0,0
Vómitos	3	2	1,6 (0,2-6,4)	1	0,8 (0,2-6,4)	0	0,0
Erupción cutánea	2	1	0,8 (0,2-6,4)	1	0,8 (0,2-6,4)	0	0,0
Inflamación zona de aplicación	2	2	1,6 (0,2-6,4)	0	0,0	0	0,0
Otras	23	12	9,6 (5,2-24,5)	11	8,8 (0,4-5,7)	0	0,0

inyección y cefalea y en los adultos no se presentan casos de inflamación.

Otros tipos de reacciones adversas reportadas son fatiga, disnea, endurecimiento en la zona de aplicación, dolor en el brazo de la inyección, escalofríos, malestar general y dolor muscular.

Con relación a la evolución clínica, 159 pacientes evolucionan de forma no satisfactoria (56,4%).

La Tabla 2 muestra que hay más mejoría en ancianos (56,3 %), que en niños (44,0 %) y adultos (40,0 %), aunque no se observan diferencias significativas según los grupos de edad.

Tabla 2. 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
		$X^2= 2,7491$	$gl= 2$	$p= 0,2530$	

La Tabla 3 expone la evolución clínica en función de los motivos de prescripción de FT, se observa que los pacientes con queratoconjuntivitis alérgica tienen mejor evolución clínica (12,2 %; IC 95% 6,0-18,4), seguidos de los que presentan 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 el productor no recomienda el uso de FT.

Tabla 3. Pacientes tratados con factor de transferencia según evolución clínica y motivo de prescripción

Motivo de prescripción	Total No.	Evolución clínica			
		Satisfactoria N=123		No satisfactoria N=159	
		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 (no recomendados)	39	27	22,0 (14,2-29,7)	12	7,5 (3,1-12,0)

La Tabla 4 analiza la presencia de reacciones adversas durante o después del tratamiento con FT y la evolución clínica de los pacientes. Se observa que 87,8 % evolucionó de manera satisfactoria sin presentar reacciones adversas, mientras que un menor porcentaje (24,5 %) evolucionó de forma insatisfactoria y presentó reacciones adversas.

La relación beneficio-riesgo se analizó a partir de un enfoque bayesiano. La Figura 1 ilustra el resultado de la comparación de ambas proporciones, se observa que la diferencia entre beneficio y riesgo favoreció al primero (Factor de Bayes=2,3).

Tabla 4. Pacientes según evolución clínica y presencia de reacciones adversas

Reacciones adversas	Evolución clínica				Total	
	No. satisfactoria	%	No. Satisfactoria	%	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

$\chi^2 = 6.0402$ $gl = 1$ $p = 0,0140$

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

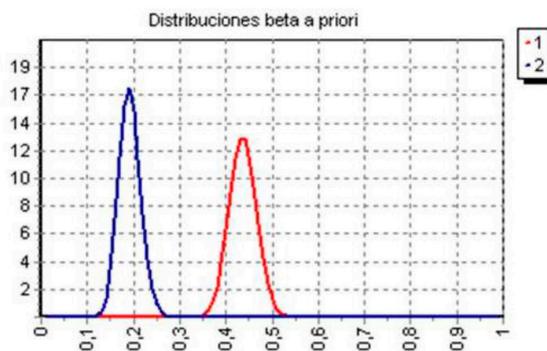


Figura 1. Análisis riesgo (azul)- beneficio (rojo) en pacientes con prescripción de factor de transferencia

Discusión

A pesar de que el uso de FT provoca pocas reacciones adversas su uso debe vigilarse; los ensayos clínicos publicados no tienen como objetivo principal registrar reacciones adversas, por lo que las investigaciones realizadas constituyen información importante para las autoridades sanitarias, los productores del FT y para los propios pacientes. Los niños y los ancianos son los grupos de edad más

susceptibles de presentar reacciones adversas, sobre todo por inmadurez o deterioro de los sistemas enzimáticos y de eliminación que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos,¹⁸ aunque esto se observa más en los reportes de reacciones adversas provenientes de países de alto desarrollo económico. En el resto de los países las diferencias entre grupos de edad y aparición de reacciones adversas no son significativas,^{19,20} no se explica ese patrón en los reportes.

Con relación a la evolución clínica, puede estar presente un error de memoria por parte de los pacientes, al referir un menor o mayor número de recaídas de las que realmente tenían. 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 señalan 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.

Se detectan diferencias significativas con relación a la evolución clínica cuando los motivos de prescripción son infecciones recurrentes, queratoconjuntivitis alérgica, neutropenia por citostáticos y otros, aunque 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 sólo durante un mes. Además, la sola aparición de infecciones recurrentes en los niños -como las respiratorias- no constituye sospecha de inmunodeficiencia.²¹ En estos pacientes es frecuente la enfermedad alérgica respiratoria, que no se acompaña de inmunodeficiencia.

Se detectaron diferencias significativas entre la presencia de reacciones adversas y la evolución clínica, ya que se observó mayor porcentaje de reacciones adversas entre los que evolucionaron de forma no satisfactoria (24.5%), que entre los que evolucionaron bien (12.2%). Como la fiebre fue una reacción adversa frecuente en estos pacientes, pudo suceder que este síntoma también se interpretó como una recaída de la enfermedad. Este resultado es importante para los médicos prescriptores de FT, quienes deberán sospechar la presencia de reacciones adversas en los pacientes, cuando observen en ellos una evolución clínica desfavorable.

El presente 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 que beneficios no debe ser considerada su inclusión en el listado nacional de medicamentos.

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

El número de pacientes es bajo para detectar reacciones

adversas raras, a pesar de eso tiene importancia para generar posibles alertas, pues hasta el momento, al fármaco apenas se le atribuyen reacciones adversas. También pudo suceder que se registraran solo aquellos eventos que se consideraron provocados por el FT y no todos los que se presentaron.

La presente información es útil para la toma de decisiones en el sistema sanitario. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, deberá incluirla en la ficha técnica y en el prospecto, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos deberá exigir que se cumpla. Esto permitirá a los prescriptores estar atentos a la aparición de reacciones adversas y orientar al paciente para mejorar la adhesión al tratamiento; los pacientes a su vez estarán mejor informados para aceptar su utilización.

Conclusiones

El balance beneficio-riesgo por el uso de factor de transferencia, (Hebertrans®), fue a favor del beneficio, pues a pesar que la evolución clínica de los pacientes no es satisfactoria, este medicamento provoca pocas reacciones adversas; las más frecuentes están relacionadas con el sitio de administración y son leves. Sin embargo, son necesarios estudios epidemiológicos controlados para verificar estos resultados.

Referencias

1. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. Textbook of Pharmacoepidemiology [Internet]. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd; 2013. Chapter 1, What is Pharmacoepidemiology? [citado 12 Nov 2018]; p. 3-16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781118344828.ch01>
2. 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.
3. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio Salud Pública; 2012 [citado 12 Feb 2017]. Disponible en https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/fv_normas_y_procedimientos_2012.pdf
4. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y las Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. HORIZONTE SANITARIO [Internet]. 2019; [citado 21 Ene 2019]; 18 (1): 7-17. Disponible en: <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/2514>

5. Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las características del producto [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2013 [citado 12 Nov 2018]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_hebertrans_2013-12-10.pdf
6. Ministerio de Salud Pública. Cuadro Básico de medicamentos y productos naturales 2018 [Internet]. La Habana: Minsap; 2018. [citado 24 Oct 2018]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/cuadro_basico_medicamentos_2018.pdf
7. Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I, editores. Formulario Nacional de Medicamentos [Internet]. La Habana: ECIMED; 2014. [citado 12 Nov 2018]; p. 578. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=380>
8. Mollineda O, Martínez A, Rabaza J, Hernández CM, Romero JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de un año de edad. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 1999 [citado 4 Jul 2018]; 71 (4):191-96. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0034-75311999000400001
9. 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 HematolInmunolHemoter.* 1994; 10:80-81.
10. 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 HematolInmunolHemoter.* 1991; 7(2): 92-7.
11. Diogene E, Pérez P, Figueras A, Furones JA, Debasa F, LaporteJR. The Cuban experience in focusing pharmaceuticals policy to health population needs: initial results of the National Pharmacoeepidemiology Network (1996–2001). *Pharmacoeepidemiology and Drug Safety* [Internet]. 2003 [citado 2 Feb 2019]; 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_Pharmacoeepidemiology_Network_%281996-2001%29
12. Colectivo de autores. Modelo cubano de la red nacional de farmacoeepidemiología. Promoción del uso adecuado de los medicamentos. Editorial Academia; Ciudad de La Habana, 2008.
13. 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 21 Ene 2019]; 40(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far04106.htm
14. 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 21 Ene 2019]; 38(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol38_1_12/spu03112.htm
15. 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 21 Ene 2019]; 20(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_3_04/hih06304.htm
16. 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 21 Ene 2019]; 38 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol38_4_12/spu02412.htm
17. Correa Morales JC, Barrera Causil CJ. Introducción a la estadística bayesiana [Internet]. Medellín: Instituto Tecnológico Metropolitano; 2018. [citado 4 Jul 2018]. Disponible en: <https://fondoeditorial.itm.edu.co/libros-electronicos/bayesiana/detalle-libro.html>
18. Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 6ta edición. Barcelona: Masson-SA; 2014. p. 121-156.
19. 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 2015]; 35 (12): 1171-1182. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=64&sid=f09cec04-e998-4faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr115&hid=124>
20. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions. *SaudiPharmaceuticalJournal* [Internet]. 2014 [citado 16 Mar 2017]; 22: Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1319016413000170/1-s2.0-S1319016413000170-main.pdf?_tid=483bcd6-e615-11e5-b2c5-00000aacb361&acdnat=1457541658_7094d9b155f9a17860883c773454c910

21. Martins Sanches MR, Antunes Coelho AB, Onofre JM. Inmunoestimulantes en la prevención de infecciones respiratorias en la infancia. Residencia Pediátrica [Internet]. 2015 [citado 11 Nov 2018]; 5 (3): 128-13. Disponible en: http://residenciapediatrica.com.br/exportar-pdf/176/es_v5n3a06.pdf