



Revisión

Efecto del factor de transferencia, como coadyuvante, sobre la sobrevida en pacientes con cáncer. Una revisión sistemática

*Effect of transfer factor, as an adjuvant, on survival in cancer patients.
A systematic review*

Misael Isaac Narváez-Murillo¹ y Jesús Aguilar-Castro^{2*}

¹ Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.

² Profesor de Asignatura de la FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Antecedentes. Actualmente, no se dispone de un tratamiento que alivie todos los síntomas del cáncer, por lo que se utilizan aditivos o coadyuvantes junto el tratamiento para mejorar su eficacia. Una de las propuestas más recientes es el factor de transferencia (FT), aunque no se cuenta con suficiente evidencia de su efecto. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del FT, como coadyuvante, sobre la sobrevida de pacientes con cáncer a través de una revisión sistemática. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de artículos en las plataforma *PubMed*, *Web of Science*, *Lilacs*, *Scopus*, *SciELO* y *TesiUNAM* hasta el 24 de junio de 2022, para realizar una revisión sistemática acorde con los criterios PRISMA, considerando como variable de desenlace la sobrevida de pacientes con FT en comparación con controles. Se analizó el porcentaje de supervivencia con respecto al tiempo. **Resultados.** Se analizaron 4 estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad, sumando una muestra total de n=194 participantes, quienes recibieron FT y n=228 fueron controles. Se encontró que el factor de transferencia no afecta significativamente la sobrevida, en comparación al control. **Conclusión.** Los resultados sugieren que el factor de transferencia no favorece la sobrevida de los pacientes con cáncer.

Palabras clave. Cáncer, factor de transferencia, dializable leucocitario, sangre periférica, estadio, porcentaje de supervivencia.

ABSTRACT

Background. There is currently no treatment that alleviates all cancer symptoms. Therefore, additives or adjuvants are used together with the treatment to improve its effectiveness. One of the most recent proposals is transfer factor (TF), although its effect is not sufficiently proven. **Aim.** To present a synthesis of knowledge on the effect of TF as an adjuvant on the survival of cancer patients through a systematic review. **Method.** A search for articles was carried out on the *PubMed*, *Web of Science*, *Lilacs*, *Scopus*, *SciELO* and *TesiUNAM* platforms until June 24, 2022, to carry out a systematic review in accordance with the PRISMA criteria, considering as the outcome variable the survival of patients with TF compared to controls. The survival percentage was analyzed with respect to time. **Results.** Four studies that met the eligibility criteria were analyzed, totaling a sample of n=194 participants, who received FT and n=228 were controls. It was found that the transfer factor does not significantly affect survival, compared to control. **Conclusion.** The results suggest that the transfer factor does not favor the survival of patients with cancer.

Keywords: Cancer, transfer factor, dialyzable leucocyte, peripheral blood, stage, survival percentage.

Correspondencia: Jesús Aguilar Castro

E.mail: profgenclin@gmail.com

Artículo recibido: 20 de marzo de 2024

Artículo aceptado: 12 de octubre de 2024

Narváez-Murillo MI y Aguilar-Castro J. Efecto del factor de transferencia, como coadyuvante, sobre la sobrevida en pacientes con cáncer. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2024; 6(2): 98-108. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.6>

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden propagarse a otras partes del cuerpo. En México, para el año 2024; las tasas de defunciones por tumores malignos en pacientes menores a 30 años no superan 9 fallecimientos por cada 100,000 habitantes, mientras que, en población de 30 a 59 años, el número de defunciones por tumores malignos fue de 15.36 para los varones; y fallecieron 22.78 mujeres por cada 100,000 habitantes.¹⁻³

Existen dos clases de tumores de acuerdo con el daño: benignos y malignos. Los tumores benignos se caracterizan por mostrar un grado de proliferación limitado y poca vascularización; permanecen localizados en su sitio de aparición y están rodeados de una cápsula de tejido fibroso. En cambio, los tumores malignos, muestran alto grado de crecimiento, alta capacidad infiltrante, alta vascularización y no suelen estar encapsulados; por lo mismo pueden invadir otras partes del tejido. Se ha descrito que las modificaciones que pueden presentar las células cancerosas incluyen cambios en su forma, tamaño, apariencia y alteraciones en la distribución de la cromatina; lo que afecta la forma y/o número de los cromosomas.^{4,5}

El tratamiento contra el cáncer puede dividirse en tratamientos locales o sistémicos.^{6,7} Los tratamientos locales, como la cirugía, la radioterapia, tratamiento con hipertermia o la terapia fotodinámica solo tratan una región focalizada afectada por el tumor.⁸ Las terapias sistémicas, como la quimioterapia, la inmunoterapia o la terapia hormonal; se administran por vía intravenosa y se divide en tres fases: (i) la fase de inducción, en donde se busca eliminar el mayor número de células malignas; (ii) fase de consolidación, en la que se aplica una dosis de tratamiento más baja para mantener el número de células malignas al mínimo y; (iii) fase de mantenimiento en la que se busca una terapia menos tóxica y con efectos secundarios menores por lo que la medicación se suele administrar por vía oral. El objetivo de las dos últimas fases es eliminar las células madre cancerígenas que hayan quedado después de la fase de inducción.⁹

Los tratamientos sistémicos suelen venir acompañados de coadyuvantes que potencien los efectos del tratamiento o aminoren la sintomatología causada por el tra-

tamiento.⁶⁻¹⁰ Uno de los coadyuvantes de uso reciente es el factor de transferencia (FT), que consiste en mensajeros peptídicos producidos por linfocitos T activados, como parte de la inmunidad celular. El FT es complejo y contiene más de 200 moléculas con pesos moleculares de 1 a 20kD,¹¹ consta de mensajeros péptidos polares hidrofílicos que transmiten información sobre la presencia de amenaza al sistema inmunitario, ya sea externa o interna.^{4,5,12,13}

El FT, como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer, se demostró que incrementa la citotoxicidad de las células *Natural Killer* (NK), aumenta la concentración del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y disminuye el daño al material genético en pacientes con cáncer avanzado.¹³⁻¹⁷ En modelos animales de cáncer de próstata se demostró que la administración del FT incrementó la diferenciación de células hematopoyéticas en subclases CD56⁺, CD16⁺, CD11c⁺, NK- así como la producción células capaces de producir INF γ , TNF- α e IL-6. Además, favorecer la producción de linfocitos T $\gamma\delta$.¹⁸

Para evaluar objetivamente el uso del factor de transferencia se realizaron revisiones en relación con los efectos que tiene. Sánchez-González *et al.* (2011), señalaron que el FT promete ser un coadyuvante prometedor contra el cáncer.⁵ En contraste, Macias y Guaní-Guerra (2020), reportaron que el uso del FT como coadyuvante en el tratamiento de cáncer no presenta resultados concluyentes respecto a la mayor supervivencia,⁴ por lo que, considerando las inconsistencias en los estudios para conocer la eficacia del uso del FT como coadyuvante, se realizó esta revisión sistemática, con el propósito de presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del FT como coadyuvante en la supervivencia de pacientes con cáncer.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión sistemática y el metaanálisis se realizaron siguiendo los lineamientos metodológicos establecidos en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Anexo 1).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La pregunta de investigación se formuló con el acrónimo PICO: Población = Adultos con cáncer con edad entre 20 a 70 años, I = Factor de transferencia como coadyuvante del tratamiento contra el cáncer, C = Tratamiento contra el cáncer sin factor de transferencia O =



sobrevida del paciente. Con base en esta estrategia se identificaron palabras clave para realizar la búsqueda de artículos. La búsqueda se realizó en PubMed, Lilacs, Scopus, Scielo y TesiUNAM con la estrategia de búsqueda "(Cancer) AND (Transfer factor) AND (chemotherapy) AND (remission)" y en *Web of Science* con la estrategia de búsqueda "(Cancer) AND (*dialyzable leukocyte extract*) AND (adjuvant)". La búsqueda se realizó hasta el 24 de junio del 2022, sin restricción de fecha de publicación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de los artículos fueron los siguientes: a) ensayos clínicos aleatorizados doble ciego; b) que los sujetos de los estudios padecieran cáncer de cualquier clasificación; c) estudios en los que se use del FT obtenido de sangre periférica de donadores sanos como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer; d) estudios en los que se reporte la sobrevida y el promedio del porcentaje de supervivencia; f) estudios escritos en idioma inglés o español.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) estudios donde solo se evalúe la respuesta celular por medio de la intradermorreacción; b) estudios en los que el FT fuese de un origen distinto al ser humano; c) estudios en los que sólo se evalúe la mejora con elementos distintos a la sobrevida (por ejemplo, respuesta a las infecciones).

EXTRACCIÓN DE DATOS

Los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados por dos revisores (MN-M y JA-C), una vez seleccionados los artículos se realizó la revisión de texto completo para evaluar su inclusión dentro de la revisión sistemática y metaanálisis. Una vez que se realizó la selección de estudios, los datos fueron extraídos por los revisores. La extracción de datos para la revisión sistemática incluyó el primer apellido del autor principal, el año de publicación, diseño del estudio, población en estudio. Para el grupo experimental se registró tipo de cáncer clasificado por estadio, dosis y forma de administración del FT. Cómo resultado se registró el porcentaje de sobrevida con respecto del tiempo.

DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Para el análisis de sesgo se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2, para el análisis de sesgo se tomaron en cuenta siete parámetros; generación

de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informes selectivos y otro tipo de sesgos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para estimar el efecto del uso de FT, como coadyuvante del tratamiento en pacientes con cáncer, se tomó como parámetro de mejora el porcentaje de sobrevida. Se usaron únicamente estudios aleatorizados de 2 años de seguimiento. La heterogeneidad se calculó con la prueba I^2 cuyo criterio para determinar la existencia de heterogeneidad significativa fue si $I^2 > 50$. El manejo de los datos extraídos se realizó con el *software RevMan 5.4.1*.

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El número total de artículos encontrados en las bases de datos fue de 59, no se encontraron registros adicionales en TesiUNAM. Después de eliminar los registros duplicados, el número fue de 57, posteriormente se procedió a la selección de artículos revisando el título y el resumen de los cuales el número de registros obtenidos fue de 22, de los cuales se llevó a cabo la revisión de texto completo, se eliminaron 18 artículos, por lo que cuatro artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para realizar la revisión sistemática y metaanálisis (Figura 1). Respecto a la calidad metodológica de los ensayos incluidos, en general tienen un sesgo bajo (Figura 2).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Se seleccionaron 4 estudios para una síntesis cualitativa. Todos fueron ensayos clínicos aleatorizados cegados; el número total de sujetos incluidos para los cuatro estudios fue de $n=194$ en el grupo experimental y $n=228$ en el grupo de control; el intervalo de edad considerado en los pacientes fue de 20 a 70 años. En todos los estudios se evaluó el efecto de la administración del factor de transferencia a diferentes pacientes con distintos grados de avance del cáncer y aunque en todos se evaluó la sobrevida de los pacientes. En el estudio de Miller *et al.* (1988), fueron incluidos pacientes con melanoma,¹⁹ mientras que, los estudios de Fujisawa *et al.* (1984),²⁰ Whyte *et al.* (1992)²¹ y Prasad *et al.* (1996),²² llevaron a cabo su ensayo clínico en pacientes con cáncer en aparato respiratorio; Fujisawa *et al.* (1984), estudiaron el efecto en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma epidermal pulmonar,²⁰ asimismo, Whyte *et al.* (1992),

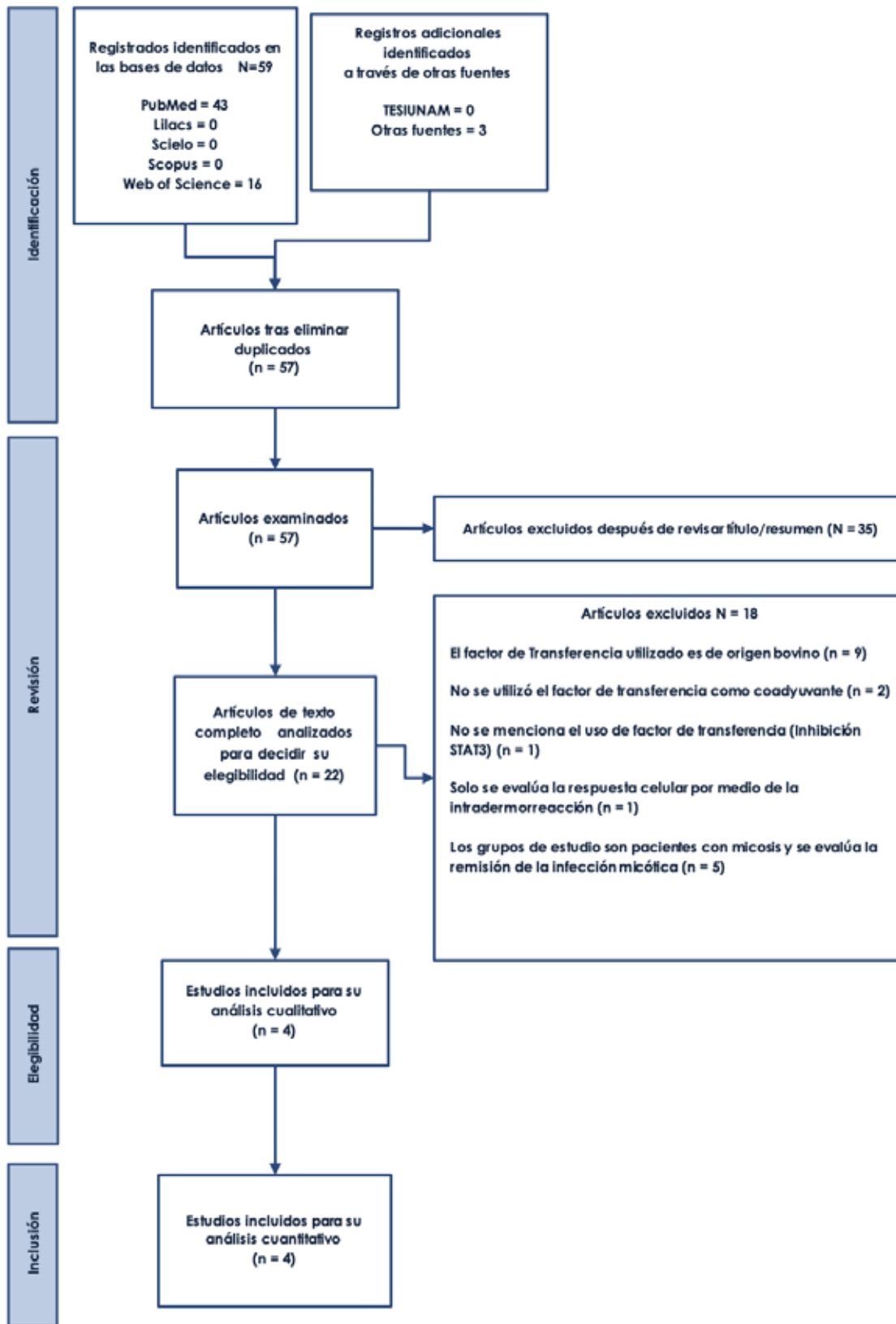
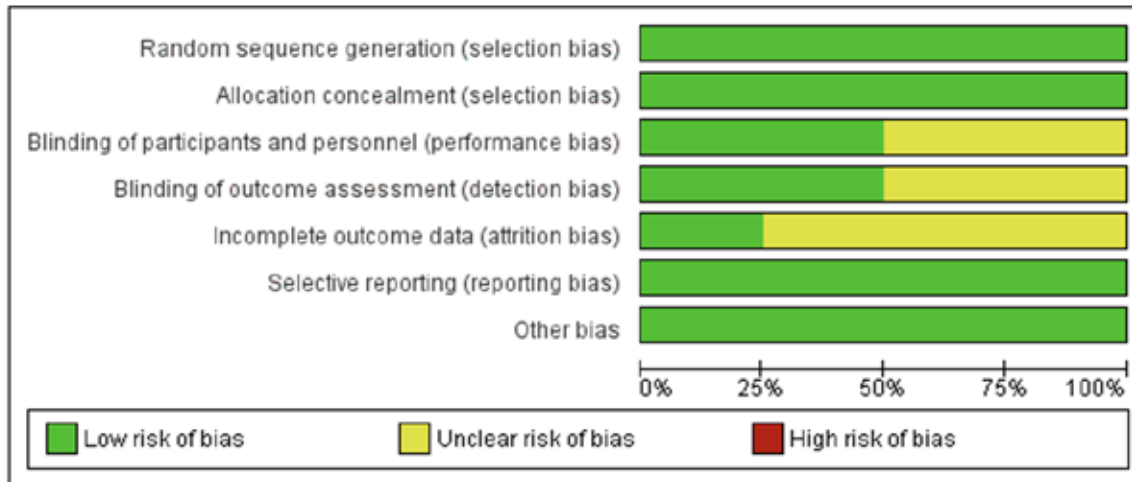


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios.



| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Fujisawa 1984 | + | + | + | + | + | + | + |
| Miller 1988 | + | + | + | + | ? | + | + |
| Prasad 1996 | + | + | ? | ? | ? | + | + |
| Whyte 1992 | + | + | ? | ? | ? | + | + |

Figura 2. Determinación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos. En verde se representa un riesgo de sesgo bajo, en amarillo se representa el riesgo de sesgo moderado y en rojo riesgo de sesgo alto. Ninguno de los estudios tiene un sesgo alto.

analizaron el efecto en pacientes con carcinoma broncogénico,²¹ y Prasad *et al.* (10096), evaluaron el efecto en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.²² En los cuatro estudios seleccionados el tratamiento principal fue local por medio de la cirugía para remoción del tumor principal. El tiempo de seguimiento a los participantes fue de 1 a 10 años. La dosis de FT utilizadas en los estudios fue de 1mL por vía intramuscular equivalente a 5×10^8 linfocitos (Cuadro 1).

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

En el estudio de Miller *et al.* (1988), adicionalmente al análisis de la sobrevida, analizaron el tiempo que demoró en llegar a la etapa 3 del melanoma y tiempo en ocurrir la primera recurrencia. Con relación a la sobrevida no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con factor de transferencia y el grupo control, sin embargo, demostró que los pacientes tratados con factor de transferencia presentaron un tiempo menor para la primera recurrencia del cáncer, así como, menor tiempo en llegar a la etapa 3 del cáncer.¹⁹

El estudio de Fujisawa *et al.* (1984), se evaluó el efecto que tuvo el factor de transferencia de acuerdo con la etapa de avance del cáncer pulmonar que padecía el paciente, además de la sobrevida general. Encontraron que el factor de transferencia incrementó la sobrevida de los pacientes en un 15%, sin embargo, el aumento no fue estadísticamente significativo. De acuerdo con la etapa del cáncer, encontraron que el factor de transferencia incrementó la sobrevida de los pacientes en las etapas 1 y 2, mientras que en las etapas 3 y 4 no tuvo ningún efecto. Adicionalmente, evaluaron los efectos en la resectabilidad del tumor y en la recurrencia del cáncer y encontraron que el factor de transferencia incrementó el tiempo de recurrencia del cáncer, particularmente en las etapas 1 y 2 del cáncer, e incrementó la sobrevida en pacientes con cirugías donde se extrajo completamente el tumor.²⁰

En el ensayo clínico llevado a cabo por de Whyte *et al.* (1992), se evaluó el efecto del factor de transferencia en la sobrevida general, de acuerdo con la etapa del cáncer y diferenciando entre el cáncer de células espumosas y el adenocarcinoma; sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; aunque si presentan una mejoría en la sobrevida, particularmente el grupo de pacientes que padecían cáncer pulmonar de células espumosas.²¹

Finalmente, en el estudio de Prasad *et al.* (1996), se comparó el efecto de tratar a los pacientes con el cáncer nasofaríngeo con dos diferentes factores de transferencia: uno con actividad específica contra el virus de Epstein-Barr y el otro obtenido de linfocitos de sangre periférica. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con el factor de transferencia, ya sea de linfocitos de sangre periférica o el que responde ante el virus de Epstein-Barr, en comparación con el grupo control, aunque el factor de transferencia que responde al virus de Epstein-Barr incrementó la sobrevida de los pacientes en comparación al factor de transferencia obtenido de linfocitos de sangre periférica.²²

METAANÁLISIS

En los cuatro artículos seleccionados para el metaanálisis se evaluó el número de pacientes fallecidos a 2 años de iniciados los estudios para poder equipararlos objetivamente. Al comparar los grupos, el tratamiento con factor de transferencia a los diversos tipos de cáncer sólidos encontramos que no presentó una diferencia entre el grupo control y el grupo tratado (RR= 0.96, IC_{95%}, 039-237, p = 0.94). En el análisis se observó una heterogeneidad muy elevada en el estudio la comparación fue estadísticamente significativa ($I^2 = 85\%$, p=0.0001) (Figura 3).

DISCUSIÓN

El factor de transferencia es un compuesto que se encuentra naturalmente en los glóbulos blancos y otras células del sistema inmunológico. Es una mezcla de pequeñas moléculas peptídicas y proteínas que desempeñan un papel en la regulación de la respuesta inmune. Funciona como un regulador del sistema inmunológico, "educando" a las células inmunitarias para que respondan de manera más eficiente a infecciones y otras amenazas. Este puede aumentar la actividad de las células inmunitarias, como los linfocitos T y las células *Natural Killer* (NK). Se ha sugerido que por estas características pueden servir como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer.¹²

El objetivo de esta revisión fue presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia del factor de transferencia para prolongar la sobrevida de los pacientes afectados por distintos tipos de cáncer sólidos. Observamos



Cuadro 1. Características de los estudios de pacientes con cáncer que fueron tratados con FT

| Autor (año) | Diseño de estudio | Población | Tipo de cáncer | | | Dosis | Evaluación del resultado | Resultado | | | | | |
|------------------------------------|-------------------|--|---|--------|--------|--|--|-----------------------------|-----------------|-----------------|-------------|-------|--|
| Whyte et al. (1992) ²¹ | PA | Grupo 1 TF: n=35 Grupo 2 control: 28 | Carcinoma broncogénico | | | 1 mL FT vía intramuscular | Se evaluó el porcentaje de supervivencia a los 2, 5 y 10 años. | Pacientes que sobrevivieron | Grupo1 TF | Grupo2 control | | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | Total | | | 43.97 | 33.71 | |
| | | | I | 17 | 23 | | | Media | | | 64.98 | 45.37 | |
| Fujisawa (1983) ²⁰ | PA | Grupo 1 Control: n=75 Grupo 2 TF: 74 | Carcinoma nasofaríngeo. No se menciona estratificación de los grupos de estudio | | | Vía de administración subcutánea, equivalente a 5 x10 ⁸ linfocitos. | Se evaluó el porcentaje de supervivencia se dio seguimiento durante 5 año. | Pacientes que sobrevivieron | Grupo1 control | Grupo3 | | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | Total | | | 17.86 | | |
| | | | I | 26 | 24 | | | Media | | | 8.93 | 24.7 | |
| Prasad (1996) ²² | PA | Grupo TB1 n=6 Grupo 2 TBL n = 6 Grupo 3 n= 18 Grupo control | Carcinoma nasofaríngeo. No se menciona estratificación de los grupos de estudio | | | Vía de administración subcutánea, equivalente a 5 x10 ⁶ linfocitos. | Se evalúa supervivencia media en meses, dividida en tres grupos de seguimiento. TB1=Factor de transferencia de sangre periférica TBL = Factor de transferencia con vacuna anti-EVB | Supervivencia en meses | Grupo1 TB1 34.0 | Grupo2 TBL 18.6 | Grupo3 24.7 | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | | | | | | |
| | | | I | 35 | 34 | | | | | | | | |
| Miller et al. (1988) ¹⁹ | PAD | Grupo 1 TF n =83 Grupo 2 n=85 control | Melanoma maligno | | | Vía de administración subcutánea, equivalente a 5 x10 ⁸ linfocitos, o tres mililitros cada tres semanas | Se evalúa supervivencia por intervalo de tiempo, seguimiento 48 meses | Años | TF n = 85 | control n = 83 | | | |
| | | | Estadio | Grupo1 | Grupo2 | | | 1 | | | 75/85 | 73/83 | |
| | | | I | 35 | 34 | | | 2 | | | 53/68 | 64/69 | |
| | | | II | 50 | 49 | | | 3 | | | 37/40 | 44/48 | |
| | | | | | | 4 | 14/15 | 16/17 | | | | | |

PA= Prospectivo aleatorizado; PAD= Prospectivo aleatorizado Doble ciego

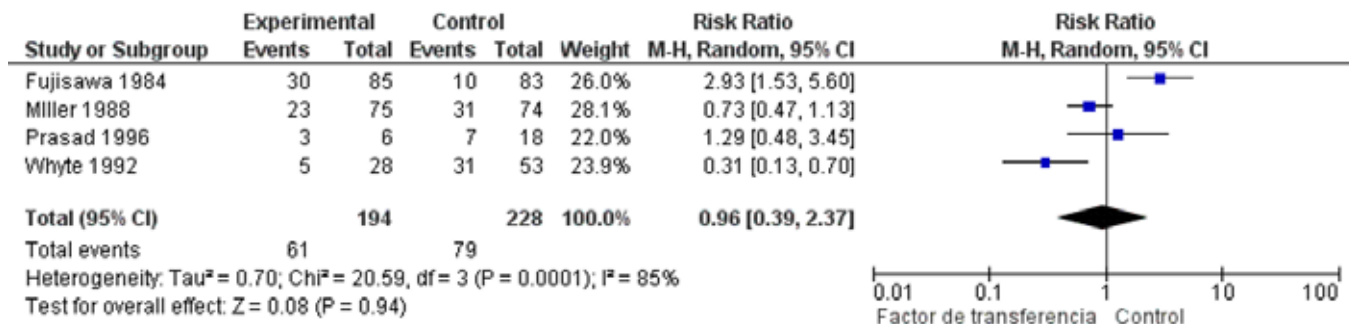


Figura 3. Supervivencia con y sin tratamiento coadyuvante del FT. En la figura se muestra la supervivencia de los participantes con cáncer en estadio I a 2 años de comenzados los estudios

que los resultados de los estudios con seguimiento de 2 años no demuestran diferencias estadísticamente significativas, respecto a la administración del factor de transferencia para incrementar la supervivencia, en los pacientes que fueron sometidos a una resección del tumor y posteriormente tratados para evitar las recurrencias.²⁰⁻²³

Es de llamar la atención este resultado porque teóricamente el factor de transferencia puede aumentar la actividad de los linfocitos T citotóxicos, que son responsables de destruir células cancerosas al reconocer antígenos tumorales en su superficie; además, incrementa la capacidad de las células NK para atacar células tumorales de manera no específica; promueve la liberación de citocinas como interferón gamma (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), que activan células inmunes y potencian la respuesta antitumoral; lo que podría contrarrestar el microambiente inmunosupresor generado por células tumorales, restaurando la función inmunitaria.²³⁻²⁵ En este sentido, se ha propuesto que el FT en combinación con quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia, podría mejorar la eficacia al potenciar la respuesta inmune y ayudar a eliminar células cancerosas residuales.^{4,12,13} Al respecto, los estudios analizados en esta revisión reportan que los pacientes presentaban mejoría, sin embargo, esto no impactó en la supervivencia. Algunas de las causas pueden ser la variación en la carga tumoral, el tipo de cáncer y el estado inmunológico del paciente.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones más importantes de este trabajo, destacan la escasez de estudios en donde el FT se utilice como coadyuvante en el tratamiento contra el

cáncer. Otra de las limitantes fue el tiempo de la comparación en el metaanálisis, ya que los efectos sobre la supervivencia de los pacientes son más evidentes a 5 o 10 años. Hubo un alto grado de heterogeneidad, los resultados estratificados por estadio del cáncer se presentaron en forma gráfica y se omitieron en todos los estudios la presentación de estos datos en forma numérica por lo que se dificultó hacer un metaanálisis considerando la supervivencia en los distintos estadios del cáncer.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La evidencia científica no justifica la indicación del FT como coadyuvante terapéutico para incrementar la supervivencia de los pacientes con cáncer.

IMPLICACIONES DE INVESTIGACIÓN

Es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos, además de considerar la elaboración de una revisión sistemática de casos clínicos, para identificar el perfil específico de los pacientes en quienes podría tener un mejor efecto.

CONCLUSIONES

El factor de transferencia tiene un potencial teórico para fortalecer la respuesta inmune en pacientes con cáncer, pero la evidencia científica sólida sobre su eficacia es limitada. Nuestros resultados sugieren que el factor de transferencia no tiene efecto sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer; sin embargo, falta realizar más estudios para determinar sus efectos sobre el estado inmunológico y fisiológico.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas, Proyecto PAPIME PE210523, y a Rodrigo Emmanuel Grande Piña quien colaboró en la revisión y selección de los artículos.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERÉS

No hubo conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer México: INEGI [Consultado 2024 04/06]. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_CANCER24.pdf.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.
3. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(5):409-36.
4. Macias AE, Guaní-Guerra E. Transfer Factor: Myths and Facts. *Arch Med Res*. 2020;51(7):613-622.
5. Sánchez-González DJ, Sosa-Luna CA, Vásquez-Moctezuma I. Factores de transferencia en la terapéutica médica. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(6):273-277.
6. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006;19:S34-S40.
7. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Systems[Consultado 6 de abril de 2024]. Available from:<https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>.
8. Terry WD. Symposium on immunotherapy in malignant disease. Foreword. *Med Clin North Am*. 1976;60(3):387-388.
9. Carlberg C, Velleuer E. *Cancer Biology: How Science Works*: Springer International Publishing; 2021.
10. National Cancer Institute. What Is Cancer?. NCI; 2021 [Consultado 4 de junio de 2024]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
11. Lawrence HS. Transfer factor and autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;124(1):56-60.
12. Lobuglio AF, Neidhart JA. A review of transfer factor immunotherapy in cancer. *Cancer*. 1974;34(S8):1563-1570.
13. See D, Mason S, Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers. *Immunol Invest*. 2002;31(2):137-153.
14. LoBuglio AF, Neidhart JA, Hillber RW, Metz EN, Balcerzak SP. The effect of transfer factor therapy on tumor immunity in alveolar soft part sarcoma. *Cell Immunol*. 1973;7(1):159-165.
15. Blume MR, Rosenbaum EH, Cohen RJ, Gershow J, Glassberg AB, Shepley E. Adjuvant immunotherapy of high risk stage I melanoma with transfer factor. *Cancer*. 1981;47(5):882-888.
16. Pizza G, De Vinci C, Cuzzocrea D, Menniti D, Aiello E, Maver P, et al. A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone-unresponsive metastatic prostate cancer. *Biotherapy*. 1996;9:123-32.
17. Oettgen H, Old L, Farrow J, Valentine F, Lawrence H, Thomas L. Effects of dialyzable transfer factor in patients with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(6):2319-2323.
18. Hernández-Esquivel MA, Pérez-Torres A, Romero-Romero L, Reyes-Matute A, Loaiza B, Mellado-Sánchez G, et al. The dialyzable leukocyte extract Transferon™ inhibits tumor growth and brain metastasis in a murine model of prostate cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:938-944.

19. Miller LL, Spitler LE, Allen RE, Minor DR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of transfer factor as adjuvant therapy for malignant melanoma. *Cancer*. 1988;61(8):1543-1549.
20. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Kimura H, Arita M, Baba M, Shiba M. Adjuvant immunotherapy of primary resected lung cancer with transfer factor. *Cancer*. 1984;54(4):663-669.
21. Whyte RI, Schork MA, Sloan H, Orringer MB, Kirsh MM. Adjuvant treatment using transfer factor for bronchogenic carcinoma: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):391-396.
22. Prasad U, Jalaludin MAb, Rajadurai P, Pizza G, De Vinci C, Viza D, *et al*. Transfer factor with anti-EBV activity as an adjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma: a pilot study. *Biotherapy*. 1996;9:109-115.
23. Kirkpatrick CH. Properties and activities of transfer factor. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(6):411-421.
24. Lawrence HS, Borkowsky W. Transfer factor—current status and future prospects. *Biotherapy*. 1996;9(1):1-5.
25. Pape KA, Kearney ER, Khoruts A, Mondino A, Merica R, Chen ZM, *et al*. Use of adoptive transfer of T-cell antigen-receptor-transgenic T cells for the study of T-cell activation in vivo. *Immunol Rev*. 1997;156(1):67-78.



Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|---------------------------------|---|---|--------------------------------|
| TÍTULO | | | |
| Título | 1 | Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos. | 1 |
| RESUMEN | | | |
| Resumen estructurado | 2 | Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática. | 1-3 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Fundamento | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce. | 4-8 |
| Objetivos | 4 | Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS). | 9 |
| MÉTODOS | | | |
| Protocolo y registro | 5 | Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro. | 7 |
| Criterios de ad- misibilidad | 6 | Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación. | 7-8 |
| Fuentes de información | 7 | Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda. | 7-8 |
| Búsqueda | 8 | Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse. | 7-8 |

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| TÍTULO | | | |
| Selección de estudios | 9 | Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis). | 7-8 |
| Proceso de recopilación de datos | 10 | Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores. | 7-9 |
| Elementos de datos | 11 | Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada. | 7-8 |
| Riesgo de sesgo en estudios individuales | 12 | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos. | 10,25 y 26 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias). | 25 y 26 |
| Síntesis de resultados | 14 | Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis. | 11-12 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 15 | Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios). | 25 y 26 |
| Análisis adicionales | 16 | Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados. | No |
| RESULTADOS | | | |
| Selección de estudios | 17 | Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo. | 24 |



Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| RESULTADOS | | | |
| Características del estudio | 18 | Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas. | 7-8, 28 y 29 |
| Riesgo de sesgo dentro de los estudios | 19 | Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12). | 24 y 25 |
| Resultados de estudios individuales | 20 | Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot. | 25 y 26 |
| Síntesis de resultados | 21 | Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia. | 11 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 22 | Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15). | 24 y 25 |
| Análisis adicional | 23 | Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]). | No |
| DISCUSIÓN | | | |
| Resumen de las pruebas | 24 | Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos). | 11-15 |
| Limitaciones | 25 | Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación). | 15 |
| Conclusiones | 26 | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones. | 15 |
| FINANCIAMIENTO | | | |
| Financiamiento | 27 | Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática. | 15 |