



Reacciones adversas asociadas al interferón alfa 2b recombinante en pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19

Adverse reactions associated with recombinant interferon alpha 2b in suspected and confirmed COVID-19 patients

Lisván Yassel Cala-Rosabal^{1,2}  , Katia Peña-Infante^{1,2} , Yisell Urquiza-Yero² , Irlenis Cabrera-Hernández³ , Rosa María Cala-Peña² 

¹Policlínico Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. ³Policlínico Universitario "Águiles Espinosa Salgado". Las Tunas. Cuba.

Recibido: 21 de diciembre de 2021

Aprobado: 17 de enero de 2022

RESUMEN

Fundamento: los interferones se han incorporado al tratamiento de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Existen reportes de reacciones adversas asociadas a este medicamento en el tratamiento de pacientes con otras enfermedades.

Objetivo: describir las reacciones adversas asociadas con el Heberon® Alfa R 3 M en el tratamiento de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19, ingresados en el centro de atención "Motel Los Cocos", en Las Tunas, entre el 6 de enero y el 30 de octubre de 2021.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, en el centro y periodo de tiempo antes definidos. De un universo de 1570 pacientes que recibieron tratamiento con Heberon® Alfa R 3 M, se definió como muestra a los 730 que reportaron reacciones adversas.

Resultados: el sexo no influyó en las reacciones adversas. Al grupo de edades entre los 50-59 años correspondió el 24,38 % de las reacciones, seguido por los grupos de 30-39 años (17,26 %), 40-49 años (16,30 %) y 20-29 años (13,15 %). Se notificaron 1102 reacciones adversas; las más frecuentes fueron: cefalea (41,23 % de los eventos), fiebre (28,08 %), malestar general (18,49 %) y escalofrío (15,75). Los pacientes tuvieron reacciones adversas de intensidad moderada (62,87 %) y leve (37,13 %), con las primeras dosis y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Conclusiones: el Heberon® Alfa R 3 M es un medicamento seguro en el tratamiento de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19.

Palabras clave: INTERFERÓN ALFA 2B; HEBERON ALFA R; REACCIONES ADVERSAS; COVID-19.

Descriptor: INTERFERÓN ALFA-2; ANTIVIRALES; INFECCIONES POR CORONAVIRUS; COVID-19; FARMACOVIGILANCIA.

ABSTRACT

Background: interferons have been incorporated into the treatment of suspected and confirmed patients with COVID-19. There are reports of adverse reactions associated with this drug in the treatment of patients with other diseases.

Objective: to describe the adverse reactions associated with Heberon® Alfa R 3 M in the treatment of suspected and confirmed COVID-19 patients, admitted to the "Motel Los Cocos" Care Center of Las Tunas, from January 6 through October 30, 2021.

Methods: a descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out at the aforementioned center and during the period herein stated. Out of a universe of 1570 patients who received treatment with Heberon® Alfa R 3 M, the sample included 730 who reported adverse reactions.

Results: sex did not have an influence on adverse reactions. The 50 to 59 age group accounted for 24,38 % of the reactions, followed by the 30 to 39 (17,26 %), the 40 to 49 (16,30 %) and the 20 to 29 (13,15 %) groups. 1102 adverse reactions were reported; the most frequent ones were: headache (41,23 % of cases), fever (28,08 %), general malaise (18,49 %) and chills (15,75). The patients had adverse reactions of moderate (62,87 %) and mild (37,13 %) intensity with the first doses and did not require treatment discontinuation.

Conclusions: Heberon® Alfa R 3 M is a safe drug in the treatment of suspected and confirmed COVID-19 patients.

Keywords: INTERFERON ALPHA 2B; HEBERON ALPHA R; ADVERSE REACTIONS; COVID-19.

Descriptors: INTERFERON ALPHA-2; ANTIVIRAL AGENTS; CORONAVIRUS INFECTIONS; COVID-19; PHARMACOVIGILANCE.



Citar como: Cala-Rosabal LY, Peña-Infante K, Urquiza-Yero Y, Cabrera-Hernández I, Cala-Peña RM. Reacciones adversas asociadas al interferón alfa 2b recombinante en pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2022; 47(1): e2996. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2996>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), provocada por el coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2 por su sigla en inglés), constituye una emergencia de salud pública de gran preocupación epidemiológica, que desde hace casi dos años nos afecta. Se caracteriza por una alta tasa de transmisión, infección y mortalidad, e importantes impactos económicos y sociales sobre toda la población mundial. Actualmente no existe un fármaco anti-SARS-CoV-2 eficaz, aprobado para el tratamiento de pacientes con la COVID-19. ⁽¹⁾

Es conocido que los interferones tienen efectos antivirales e inmunomoduladores directos. Los efectos antivirales pueden incluir inhibición de la replicación viral, de la síntesis de proteínas, maduración del virus o liberación de virus de las células infectadas. ⁽²⁾

Varios estudios clínicos han proporcionado evidencia de los efectos antivirales de los interferones tipo I en pacientes con coronavirus respiratorios. En la literatura ⁽³⁾ se hace referencia a un artículo publicado en la prestigiosa revista *Science*, donde Meredith Wadman señala que "...el nuevo coronavirus hace parte de su trabajo mortal al deshabilitar los interferones, proteínas poderosas que son los defensores de primera línea del cuerpo contra la invasión viral. Si es así, los interferones sintéticos, administrados antes o poco después de la infección, pueden domesticar el virus antes de que cause una enfermedad grave, una posibilidad bienvenida que respaldan estudios recientes adicionales...."

Desde el comienzo de la pandemia, los interferones se incorporaron al tratamiento de los pacientes contagiados. ⁽⁴⁾ En el protocolo de actuación nacional para la COVID-19, del Ministerio de Salud Pública de Cuba, ⁽⁵⁾ se destaca el uso del Heberon® Alfa R 3 M (interferón alfa 2b humano recombinante) de producción nacional ⁽⁶⁾ en el tratamiento de pacientes sospechosos, y confirmados con la enfermedad.

Sin embargo, en la literatura no existen suficientes estudios que describan las reacciones adversas asociadas a este medicamento en el tratamiento de pacientes con la COVID-19. Aspecto que sí está descrito para pacientes con otras enfermedades. ⁽⁷⁻¹²⁾

En el presente trabajo se describen las reacciones adversas, asociadas al uso del interferón alfa 2b en el tratamiento de pacientes sospechosos y confirmados de tener la COVID-19, ingresados en un centro de atención, habilitado debido a la situación epidemiológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en el centro de atención COVID-19 "Motel Los Cocos", en Las Tunas, provincia del mismo nombre, Cuba, durante el periodo del 6 de

enero al 30 de octubre de 2021. El universo estuvo integrado por los 1570 pacientes sospechosos y confirmados de tener la enfermedad, que recibieron tratamiento con Heberon® Alfa R 3 M durante el período del estudio, según protocolo de actuación nacional para la COVID-19. ⁽⁵⁾ En el 46,49 %, 730 pacientes, se notificaron reacciones adversas asociadas al tratamiento con este medicamento, constituyendo esta la muestra definida para la investigación.

Como parte del sistema de trabajo en el centro, se implementó un sistema activo de farmacovigilancia para el reporte específico de las reacciones adversas, asociadas con el Heberon® Alfa R 3 M en el tratamiento de estos pacientes.

Se consideró como reacción adversa: cualquier efecto perjudicial e indeseado que se presente tras la administración de las dosis normales utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad.

Las reacciones adversas se clasificaron en: leve, si no requería tratamiento; moderada, si implicaba administración de una terapia específica o modificación del esquema terapéutico; grave, si ponía en peligro la vida, causaba la muerte, hospitalización o prolongación de esta o producía incapacidad/invalidez. Se analizaron las características de base de los pacientes y la frecuencia e intensidad de las reacciones adversas.

Características del producto: ⁽⁶⁾

Heberon® Alfa R 3 M (interferón alfa 2b humano recombinante). Forma farmacéutica: polvo liofilizado para inyección IM, EV, SC, IL, IP, IT. Fortaleza: 3 000000 UI.

Titular del registro sanitario, ciudad, país: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

Fabricante del producto terminado, ciudad, país: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

Posología: se administraron, en adultos dosis estándar de 3 MUI. La dosis en niños: 100000 UI/Kg tres veces/semana. Dosis máxima 3 000000 millones.

La frecuencia de administración fue cíclica (tres veces por semana, en días alternos).

RESULTADOS

La distribución de los pacientes con notificación de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Heberon® Alfa R 3 M, acorde al sexo y la edad, se muestra en la **tabla 1**. Respecto al sexo, de forma general no existieron diferencias significativas, con una frecuencia ligeramente superior para el masculino, con 369 para el 50,55 %. Sin embargo, en los grupos de 10-19 y 80-89 años se evidenció predominio del sexo masculino, con el 68,06 y 80 %, respectivamente.

Con independencia al sexo, al grupo de edades comprendidas entre los 50-59 años correspondió el

24,38 % de las reacciones adversas, seguido por los grupos de 30-39 años (17,26 %), 40-49 años (16,30 %) y 20-29 años (13,15 %).

La vía de administración del medicamento más empleada fue la vía intramuscular, en el 95,02 % de las veces.

TABLA 1. Distribución de los pacientes con reacciones adversas, según grupos de edades y sexo

Grupos de edades (años)	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0 a 9	14	48,28	15	51,72	29	3,97
10 a 19	23	31,94	49	68,06	72	9,86
20 a 29	45	46,87	51	53,13	96	13,15
30 a 39	67	53,17	59	46,82	126	17,26
40 a 49	70	58,82	49	41,18	119	16,30
50 a 59	88	49,44	90	50,56	178	24,38
60 a 69	34	50	34	50	68	9,32
70 a 79	17	54,84	14	45,16	31	4,25
80 a 89	2	20	8	80	10	1,37
90 a 99	1	100	0	0	1	0,14
Total	361	49,45	369	50,55	730	100

TABLA 2. Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Heberón

RAM	Frecuencia (%)
Cefalea	301 (41,23)
Fiebre	205 (28,08)
Malestar general	135 (18,49)
Escalofrío	115 (15,75)
Febrícula	46 (6,30)
Artralgia	41 (5,61)
Astenia	37 (5,06)
Mialgias	36 (4,93)
Diarreas	33 (4,52)
Temblores	27 (3,69)
Nauseas	23 (3,15)
Vómitos	20 (2,73)
Dolor en la espalda	13 (1,78)
Mareo	10 (1,36)
Lumbalgia	10 (1,36)
Sudoración	9 (1,23)
Somnolencia	6 (0,82)
Decaimiento	5 (0,68)
Taquicardia	4 (0,54)
Dolor abdominal	4 (0,54)
Epigastralgia	4 (0,54)
Anorexia	4 (0,54)
Hipotensión	3 (0,42)
Palpitaciones	3 (0,42)
Hipertensión arterial	2 (0,27)
Ansiedad	1 (0,13)
Depresión	1 (0,13)
Dolor en miembros inferiores	3 (0,42)
Rubor facial	1 (0,13)

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas se muestra en la **tabla 2**, siendo la cefalea la más frecuente (301 para un 41,23 %), seguido de fiebre (205, 28,08 %), malestar general (135, 18,49 %) y escalofrío (115, 15,75 %). El resto de las reacciones adversas se presentó con baja frecuencia. Se notificaron 1102 reacciones adversas en total.

Las reacciones adversas notificadas por 459 pacientes (62,87 %) clasificaron de intensidad moderada y fueron leves para 271 pacientes (37,13 %). Se presentaron con las primeras dosis y no requirieron la suspensión del tratamiento. No se reportaron eventos graves, ni fallecimientos asociados con el tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación muestran que el sexo y la edad no guardan relación directa con la incidencia de las reacciones adversas. Se encontró una discreta mayor cantidad de reacciones adversas en los hombres que en las mujeres, similar al estudio realizado por Hugo Nodarse-Cuní "Interferón cubano alfa-2b. Treinta años como fármaco eficaz y seguro",⁽¹¹⁾ pero en otro contexto epidemiológico. Sin embargo, se debe reconocer que en otra investigación, donde se evaluó la respuesta clínica e inmunogénica del tratamiento con Heberón en pacientes con carcinoma basal, predominaron ligeramente los pacientes del sexo femenino.⁽¹⁰⁾ Aunque se debe enfatizar que ambos estudios se realizaron en pacientes con enfermedades diferentes a la COVID-19.

La mayor cantidad de pacientes ingresados en la institución, y que recibieron tratamiento con interferón en el periodo estudiado, fue en el grupo de 50-59 años, aspecto que se corresponde con ser el grupo donde se notificaron una mayor cantidad de reacciones adversas.

En el estudio realizado en el policlínico “Mario Gutiérrez Ardaya”, provincia de Holguín, que reporta reacciones adversas al interferón en pacientes con carcinoma basal, la edad promedio de los pacientes fue de 64,1 años y osciló entre 47 y 87 años. ⁽¹⁰⁾

Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron síntomas similares a la gripe (cefalea, fiebre, malestar general, escalofrío, febrícula, mialgias y artralgia). Concuerdia con varios estudios publicados nacional e internacionalmente, donde se ha utilizado el interferón en el tratamiento de enfermedades hematológicas, herpes zoster, hepatitis C, verrugas genitales, esclerosis múltiple, carcinoma basal, pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C. ⁽⁷⁻¹²⁾ Estas reacciones son las que comúnmente pueden aparecer tras la administración de este fármaco, se encuentran incluidas en su prospecto y en las características del producto, divulgadas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). ^(6,13)

La mayoría de los eventos adversos en nuestra investigación fueron de intensidad moderada, se aliviaron después del tratamiento sintomático con antipiréticos y analgésicos, similar a un estudio de farmacovigilancia intensiva al interferón alfa 2b recombinante en la esclerosis múltiple, donde también existió predominio de los eventos de intensidad moderada (60,38 %), seguido de los leves (37,19 %). ⁽¹²⁾

En general, en la literatura es coincidente el reporte de reacciones adversas al interferón, que en su mayoría son de intensidad leve y moderada, sin requerir la suspensión del tratamiento. ^(8,9,11-14) Sin embargo, en otro estudio que evaluó la experiencia con las reacciones adversas asociadas con el interferón alfa 2b recombinante en hematología, se reportan algunas reacciones de intensidad grave (2,2 %) y la suspensión del tratamiento en pacientes (36,4 % de los tratados). ⁽⁷⁾ Los autores de la presente investigación son de la opinión que se debe tener en cuenta la dosis del interferón alfa 2b utilizada.

Las reacciones adversas producidas por el interferón alfa son dependientes de la dosis y reversibles. A dosis mayores se producen las mismas reacciones adversas que a dosis inferiores, aunque con mayor intensidad. ⁽⁶⁾


Teniendo en cuenta que las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en nuestra investigación fueron síntomas similares al síndrome gripal (cefalea, fiebre, malestar general, escalofrío, febrícula, mialgias y artralgia), de intensidad moderada y leve, reversibles, que no requirieron la suspensión del tratamiento, no reportándose eventos de intensidad grave, ni fallecimientos asociados con el tratamiento; los autores concluimos que el interferón alfa 2b recombinante es un medicamento seguro en el tratamiento de pacientes sospechosos y confirmados de tener la COVID-19.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:


1. Guan W, Lan W, Zhang J, Zhao S, Ou J, Wu X, et al. COVID-19: Antiviral Agents, Antibody Development and Traditional Chinese Medicine. *Virol Sin.* [revista en internet]. 2020 [citado 29 de noviembre 2021]; 35(6): 685-698. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00297-0>.
2. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Marjani M, Moniri A, Jamaati H, et al. Subcutaneous Administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int immunopharmacolo* [revista en internet]. 2020 [citado 29 de noviembre 2021]; 85: 106688. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106688>.
3. Martínez-Díaz E, Pérez-Rodríguez R, Herrera-Martínez L, Lage-Dávila A, Castellanos-Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [revista en internet]. 2020 [citado 29 de noviembre 2021]; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/906>.
4. Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, López LR, et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery. *J. Interferon Cytokine Res.* [revista en internet]. 2020 [citado 29 de noviembre 2021]; 40(12): 578-588. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0188>.
5. MINSAP. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. La Habana: MINSAP; enero 2021. Versión 1.6. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/Protocolo-COVID19-Cuba_versi%c3%b3n-1.6.pdf.
6. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. HEBERON® ALFA R 3 M. (interferón alfa 2b humano recombinante). Resumen de las características del producto. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/biologicos/heberonr-alfa-r-3-m-interferon-alfa-2b-humano-recomb-inante>.
7. Brito Pascual I, Betancourt Rodríguez BY, Valenzuela Silva C, López Saura P. Experiencia con las reacciones adversas asociadas con el interferón alfa 2b recombinante en hematología. *Rev. Cubana Farm.* [revista en internet]. 2005, Ago [citado 29 de noviembre 2021]; 39(2): 1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000200006&lng=es.


8. Baladrón Castrillo I, Barbón Gassó Z, Solares Asteasuainzarra AM, Valenzuela Silva C, García Iglesias E, Martínez Martínez-Pinillo A. Aplicación intralesional del interferón alfa 2bHr cubano (Heberon Alfa R®) en el tratamiento de las verrugas genitales. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol.* [revista en internet]. 2012, Jun [citado 10 de diciembre 2021]; 38(2): 229-243. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000200010&lng=es.
9. Dorta Guridi Z, Castellanos Fernández M, Nodarse Cuní H, Arús Soler E, Pérez Triana F, González Fabián L. Tolerancia del tratamiento con interferón estándar y ribavirina en pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C. *Rev. cubana med.* [revista en internet]. 2010 Jun [citado 10 de diciembre 2021]; 49(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200001&lng=es
10. Pérez Leyva E, Brizuela Noguera MY, Ortíz Leyva Juana M. Respuesta clínica e inmunogénica del tratamiento con Heberón en pacientes con carcinoma basal, Policlínico Mario Gutiérrez Ardaya. *CCM* [revista en internet]. 2017 Sep [citado 10 de diciembre 2021]; 21(3): 833-857. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2770>.
11. Nodarse-Cuní H, López-Saura PA. Interferón cubano alfa-2b. Treinta años como fármaco eficaz y seguro. *Biotechnol. Apl.* [revista en internet]. 2017, Mar [citado 17 de diciembre 2021]; 34(1): 1211-1217. Disponible en: http://scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522017000100002&lng=es.
12. Pérez-Ruiz L, Ramos-Cedeño A, Cabrera-Gómez J, Echazabal-Santana N; Bobillo-López H. Farmacovigilancia intensiva al interferón alfa 2b recombinante en la esclerosis múltiple. *Medisur* [revista en internet]. 2008 [citado 17 de diciembre 2021]; 5(3). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/288>.
13. Villa Jiménez OM, Alonso Galbán P, Peña Villa MJ. Formulario Nacional de Medicamentos. INTERFERON ALFA-2B RECOMBINANTE [en línea]. La Habana: Ecimed; 2011 [citado 17 de diciembre 2021]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_nac_medicamentos_4taed/formulario_medicamentos_completo.pdf.
14. Wang B, Li D, Liu T, Wang H, Luo F, Liu Y. Subcutaneous injection of IFN alpha-2b for COVID-19: an observational study. *BMC Infect. Dis.* [revista en internet]. 2020 [citado 17 de diciembre 2021]; 20(1): 723. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05425-5>.


Contribución de los autores

Lisván Yassel Cala-Rosabal |  <https://orcid.org/0000-0003-0131-7731>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; análisis formal; supervisión; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición final.

Katía Peña-Infante |  <https://orcid.org/0000-0003-2572-2758>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; análisis formal; supervisión; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición final.

Yisell Urquiza-Yero |  <https://orcid.org/0000-0001-6960-5540>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; análisis formal; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición final.

Irlenis Cabrera-Hernández |  <https://orcid.org/0000-0003-2369-4108>. Participó en: investigación; curación de datos; análisis formal; redacción, revisión y edición final.

Rosa María Cala-Peña |  <https://orcid.org/0000-0001-8590-3804>. Participó en: investigación; curación de datos; análisis formal; redacción, revisión y edición final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.