












Uso profiláctico de nasalferon contra la COVID-19 en trabajadores de la salud. Estudio de vigilancia temprana

Prophylactic use of nasalferon against COVID-19 in healthcare workers. Early surveillance study

Julio César Hernández Perera^{1,2*}, Natalia Planas Sliuntiaeva^{1,2}, Susana Portela Collazo¹
Yadira Elvira Peña Guerra¹, Anselmo Antonio Abdo Cuza^{1,2}, Roberto Castellanos Gutiérrez^{1,2}
Mayka Caridad Guerrero Cancio^{1,2}, Dania Piñeiro Pérez^{1,2}, Ángela D. Tuero Iglesias^{1,2}

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: julio.hernandez@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Hernández Perera JC, Planas Sliuntiaeva N, Portela Collazo S, Peña Guerra YE, Abdo Cuza AA, Castellanos Gutiérrez R, Guerrero Cancio MC, Piñeiro Pérez D, Tuero Iglesias AD. Uso profiláctico de nasalferon contra la COVID-19 en trabajadores de la salud. Estudio de vigilancia temprana. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(2):e4579. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4579>

Recibido: 24 de Febrero del año 2022

Aprobado: 26 de Marzo del año 2022

RESUMEN

Introducción: En Cuba se empezó la aplicación nasal de IFN alfa 2b recombinante humano (Nasalferon) en personal de riesgo para prevenir la infección por el SARS-CoV-2.

Objetivo: caracterizar la seguridad de los expuestos al uso del Nasalferon en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y explorar el efecto del uso profiláctico del fármaco contra cuadros respiratorios agudos causados preferentemente por el SARS-CoV-2.

Material y Métodos: Estudio epidemiológico monocéntrico, prospectivo, abierto, de vigilancia temprana en trabajadores sanitarios, a los que se le administró nasalferon. Se realizó la vigilancia mediante el método de Vigilancia del Monitoreo de Eventos Adversos Ligados a la Prescripción. La variable principal fue la presencia de eventos adversos. Secundariamente se exploró el efecto del fármaco en la prevención de infección por el virus. Para el análisis de la variable principal se estimó la proporción de sujetos con cada uno de los eventos adversos que se presentaron. Se estimaron, además, la distribución de frecuencia del tipo de evento, intensidad, gravedad y la causalidad o imputabilidad.

Resultados: Se incluyeron 86 sujetos, de ellos, 50 experimentaron 15 tipos de eventos adversos. No se reportaron eventos severos ni graves. Los catalogados como moderados fueron: cefalea, leucopenia, decaimiento e hipertensión arterial. Durante el tiempo que duró el tratamiento y hasta un mes después de este, ninguno de los sujetos incluidos presentó COVID-19 ni otros cuadros respiratorios agudos virales.

Conclusiones: El Nasalferon resultó ser un fármaco seguro y tolerable y los sujetos incluidos no presentaron cuadros respiratorios agudos relacionados o no con la COVID-19.

Palabras claves:

antivirales, COVID-19, coronavirus, Cuba, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, farmacovigilancia, interferones, SARS-CoV-2, seguridad.

ABSTRACT

Introduction: In Cuba, the nasal application of recombinant human IFN-alpha- 2b (nasalferon) began in personnel at risk in order to prevent SARS-CoV-2 infection.

Objective: To characterize the safety in those subjects exposed to the use of Nasalferon at the Surgical Medical Research Center and to explore the effect of the prophylactic use of the drug against acute respiratory symptoms mainly caused by SARS-CoV-2.

Material and Methods: Monocentric, prospective, open, and early surveillance epidemiological study conducted in healthcare workers who were administered Nasalferon. Surveillance was performed using the Prescription-Related Adverse Event Monitoring Surveillance method. The main variable was the presence of adverse events. Secondly, the effect of the drug in preventing virus infection was explored. For the analysis of the main variable, the proportion of subjects who experienced each of the adverse events was estimated. In addition, the frequency distribution of the type of event, intensity, severity, and causality or imputability were estimated.

Results: A total of 86 subjects were included; 50 of them experienced 15 types of adverse events. No severe or serious events were reported. Headache, leukopenia, decay, and arterial hypertension were classified as moderate ones.

During the whole duration of the treatment and until a month after it, none of the subjects included in the study presented COVID-19 or other viral acute respiratory symptoms.

Conclusions: Nasalferon proved to be a safe and tolerable drug and the included subjects did not present acute respiratory symptoms related or unrelated to COVID-19.

Keywords:

Antiviral Agents, COVID-19, Coronavirus, Cuba, drug-related side effects and adverse reactions, pharmacovigilance, Interferons, SARS-CoV-2, safety.



INTRODUCCIÓN

Aunque los enfermos y las muertes por la COVID-19 disminuyen en el mundo al cumplirse dos años de los primeros casos y numerosos países levantan medidas de control contra la transmisión del SARS-CoV-2, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado que la epidemia aún está lejos de terminar.⁽¹⁾

En Cuba, desde la identificación del primer caso (10 de marzo de 2020), hasta finales de enero del año 2022, se han notificado poco más de 1 millón de enfermos por el virus. De estos, han fallecido poco más de 8 000.^(2,3)

Sumado a los grandes esfuerzos y el enfoque multisectorial del enfrentamiento a la COVID-19 en Cuba, su sistema nacional de salud ha garantizado una respuesta eficaz y equitativa contra esta enfermedad. Es indiscutible, además, el aporte de los avances biotecnológicos cubanos con el desarrollo de fármacos, como el interferón (IFN).⁽⁴⁾

Como componente del sistema inmune, los IFN son capaces de intervenir en procesos celulares frente a virus, parásitos y tumores, o mediante inhibición de la proliferación o modulación de la diferenciación celular.⁽⁵⁾

El IFN alfa (IFN- α) pertenece a la familia de los IFN tipo I. Cuenta con más de 20 subtipos, cada uno con capacidades únicas. Su producción generalmente es inducida por la mayoría de las células del organismo en respuesta a una infección viral.⁽⁶⁾

Un trastorno en la respuesta de los IFN tipo I se ha vinculado al desarrollo de variantes evolucionadas del SARS-CoV-2 y de formas clínicas más graves de la COVID-19.^(7,8,9,10,11)

Entre los IFN tipo I, el IFN- α ha sido visto por muchos como tratamiento de primera línea contra diversas enfermedades virales. Este ha revelado efectos beneficiosos en el tratamiento y prevención en poblaciones de riesgo de brotes de antiguas enfermedades causadas por coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV).^(12,13,14,15,16)

Los efectos protectores de los IFN tipo I a menudo implican la restricción de la infección viral sistémica y la diseminación desde el sitio inicial de infección en la mucosa. La administración nasal se ha vinculado con la capacidad de la formulación para facilitar la distribución o retención del principio activo a nivel de los conductos nasales: la porción superior del aparato respiratorio es rica en altas concentraciones de receptores específicos para IFN tipo I.⁽¹⁷⁾

Desde principios de la década de los 70 del siglo XX, y antes de la aparición de brotes de enfermedades causadas por diferentes coronavirus, distintas investigaciones han probado la utilidad del uso tópico (vía nasal) del IFN (fundamentalmente de los IFN tipo 1) para la prevención de infecciones virales respiratorias.^(18,19,20,21)

Con estas experiencias se empleó con posterioridad los IFN tipo 1 aplicados por vía nasal para el tratamiento del SARS-CoV y del MERS.⁽²¹⁾

Desde los inicios de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, se ha explorado la utilidad del uso de estos fármacos administrados por vía nasal para el tratamiento de esta afección (preferentemente profiláctico). Una conducta terapéutica recomendada, sobre todo, en personal de riesgo.^(22,23,24,25)

Atendiendo al conocimiento alcanzado sobre la COVID-19, la OMS indicó que es esencial contener la transmisión en cada territorio y proteger, sobre todo, al personal sanitario que lucha contra la enfermedad.⁽²⁶⁾

Bajo estos preceptos se estableció en los protocolos de actuación contra la COVID-19 aprobados por el Ministerio de Salud Pública de Cuba, el uso profiláctico del IFN- α 2b recombinante humano administrado por vía nasal (Nasalferon) en personal de riesgo, incluido el sanitario.^(27,28)

Como parte de las acciones preventivas contra la COVID-19 para proteger a los trabajadores que laboran en el hospital Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq), La Habana, Cuba, se realizó, entre otras medidas, la profilaxis con Nasalferon.

Se plantea como hipótesis la aparición de menos del 3 % de eventos adversos graves con causalidad o imputabilidad atribuible al uso del fármaco, sin la aparición, además, de cuadros respiratorios agudos o positividad al diagnóstico del SARS-CoV-2.

El presente estudio (vigilancia temprana) tiene como **objetivo** caracterizar en condiciones de la emergencia sanitaria generada por la COVID-19, la seguridad del personal expuesto al uso del Nasalferon en el Cimeq y explorar el efecto de su uso profiláctico en la aparición de cuadros respiratorios agudos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio monocéntrico, prospectivo, abierto, de vigilancia temprana en trabajadores sanitarios del Cimeq expuestos a la infección por el SARS-CoV-2 a los que se les administró Nasalferon. El estudio se inició el 28 de abril de 2020 con la inclusión de los sujetos, y duró 2 meses y 17 días.

Todos los trabajadores que laboraban en servicio de urgencias, laboratorio y consulta externa se consideraron que presentaban algún riesgo (alto o bajo) de contraer la COVID-19. En todos se valoró la administración profiláctica de Nasalferon. Se excluyeron los que tenían antecedentes conocidos de hipersensibilidad al IFN- α y a cualquiera de los componentes presentes en la preparación del fármaco, incluido el tiomersal. Finalmente se incluyeron en el estudio 86 sujetos.

La dosis empleada fue: 1 gota (0,05 mL, equivalente a 0,5 millones de UI) de Nasalferon en cada fosa nasal, dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días consecutivos.

Se consideró como variable principal la de seguridad: presencia de eventos adversos y su caracterización por tipo, intensidad, gravedad, sistema de órganos clases afectado y algoritmo de causalidad de la OMS.^(29,30)

Se realizó la vigilancia activa mediante el método de Vigilancia del Monitoreo de Eventos Adversos Ligados a la Prescripción (PEM, del inglés *Prescription-Event Monitoring*).⁽³¹⁾

Se definió como evento adverso cualquier acontecimiento o incidencia médica perjudicial que tuviera lugar durante el tratamiento con el producto farmacéutico, pero sin tener necesariamente una relación causal con este. Se consideró, además, cualquier alteración en los exámenes complementarios asociados temporalmente con el uso del Nasalferon con relación o no de imputabilidad o causalidad.⁽²⁹⁾

La intensidad o gravedad de los eventos se clasificó como:

1. Leve: evento adverso bien tolerado por el sujeto, que causa mínimas molestias y no interfiere con su actividad cotidiana. No necesita tratamiento y no se interrumpe la administración del producto.⁽³⁰⁾

2. Moderado: evento adverso que no interfiere con la actividad diaria. Aunque puede necesitar medicamentos no interrumpe administración del producto.⁽³⁰⁾

3. Severo: evento adverso que interrumpe la actividad diaria, necesita tratamiento o ingreso y prolongación hospitalaria. Suspensión del producto administrado.⁽³⁰⁾

De manera secundaria se exploró el efecto protector contra la COVID-19 (y otras infecciones respiratorias agudas virales) hasta un mes después de concluido el tratamiento. Este se realizó por el método clínico (presencia o no de cuadros respiratorios) y los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) para la detección del SARS-CoV-2.

Las variables no principales fueron el sexo, la edad y los antecedentes patológicos personales.

El análisis final se efectuó una vez que todos los sujetos concluyeron el seguimiento. La evaluación fue realizada según el principio de intención de tratar.

A los efectos de este estudio se generó un sistema de entrada de datos en *OpenClinica*.

Las bases de datos fueron comparadas entre sí, para la depuración de errores se corroboró el dato no concordante con el registrado en el cuaderno de recogida original para evitar confusión. La comparación se repitió hasta que no se obtuvieron diferencias entre las bases de datos.

Para el análisis de la variable principal se estimó la proporción de sujetos con cada uno de los eventos adversos que se presentaron (frecuencia, porcentaje). Se estimaron, asimismo, la distribución de frecuencia del tipo de evento, intensidad, gravedad y la causalidad o imputabilidad.

Para el análisis de la variable secundaria se evaluó la proporción de sujetos con aparición de cuadros respiratorios una vez iniciada la profilaxis (frecuencia, porcentaje) con un intervalo de confianza del 95 %.

Con las variables de control cuantitativas se emplearon estadígrafos de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos).

Para las variables de control cualitativas se conformaron tablas con sus frecuencias y porcentajes.

La presente investigación enmarcada en el campo de la farmacoepidemiología se justifica por su valor científico. Los estudios de vigilancia temprana persiguen contribuir al conocimiento generalizable sobre la salud y difundir datos que son apropiados para la toma de decisiones clínicas, la política social y de salud o la asignación de recursos.

Los participantes recibieron la información pertinente sobre el tratamiento y el estudio. Dieron, además, su consentimiento voluntario e informado para participar en la investigación o de abstenerse de hacerlo.

Se tomaron medidas para proteger la confidencialidad de la información obtenida. El protocolo de la investigación fue presentado y aprobado (sin modificaciones) el 24 de abril de 2020 por el Comité de Ética de la Investigación del Cimeq con el acuerdo número 2020-012.

RESULTADOS

El uso profiláctico del Nasalferon fue administrado a: médicos 39,5 % (34/86), personal de servicio 20,9 % (18/86), enfermeras 18,6 % (16/86), asistentes 10,9 % (9/86), técnicos de laboratorio 7 % (6/86) y paramédicos 3,5 % (3/86).

De los 86 sujetos incluidos, solo uno recibió tratamiento con Nasalferon por un día: la profilaxis fue interrumpida por hipertensión arterial mantenida y decaimiento.

La distribución según el sexo fue equitativa (43 sujetos en cada grupo).

La mediana de la edad fue de 36 ± 19 años, oscilando entre 18 y 65 años.

El tiempo de tratamiento en la mayoría de los sujetos fue de 10 días (93 %, 80/86). En el resto, la duración del tratamiento se comportó de la siguiente forma: 9 días (3,5 %, 3/86), 8 (1,2 %, 1/86), 6 (1,2 %, 1/86) y 1 día (1,2 %, 1/86).

Aparte del caso que interrumpió el tratamiento por crisis de hipertensión arterial mantenida, los restantes cinco sujetos que incumplieron el esquema terapéutico de 10 días se debió a que no les alcanzó el volumen del frasco de Nasalferon por no tener precaución en la administración.

Según el antecedente patológico personal y su tipo, el 43 % (37/86) de los sujetos presentaban alguna comorbilidad (compensada al momento del inicio del tratamiento). Las comorbilidades reportadas fueron: hipertensión arterial [64,9 % (24/86)], asma bronquial [11,6 % (10/86)], glaucoma [2,3 % (2/86)], enfermedad hematológica [2,3 % (2/86)], coagulopatía cualitativa [1,2 % (1/86)], enfermedad cerebrovascular [1,2 % (1/86)] e hipotiroidismo [1,2 % (1/86)].

Los medicamentos que se emplearon en el tratamiento de las comorbilidades reconocidas fueron: enalapril, atenolol, amlodipino, losartán, hidroclorotiazida, aspirina, salbutamol, becloasma, prednisona, ácido fólico, diltiazem, timolol, metrotexate, levotiroxina y difenhidramina.

Los 86 sujetos incluidos recibieron al menos una dosis Nasalferon por vía nasal en la profilaxis contra la COVID-19. La exposición varió entre los sujetos en dependencia de la cantidad de dosis recibidas.

En la **Tabla 1** se recogen los valores promedios, medianas y valores máximos y mínimos de los complementarios realizados. Al comparar los valores promedios iniciales y finales para la hemoglobina, el hematocrito y conteo de plaquetas no se encontraron diferencias significativas. En el caso del conteo de leucocitos, este disminuyó de manera significativa después de terminar el tratamiento.

Los eventos adversos encontrados no cumplieron ninguno de los criterios que se utilizan para definirlos como grave.

Tabla 1- Resultados de los exámenes complementarios al inicio y al final del tratamiento					
		Hemoglobina	Hematocrito	Leucocitos	Plaquetas
Número de pacientes		85	85	85	79
Inicio	Media \pm DE	13.6 \pm 1.3	38.8 \pm 3.4	7.3 \pm 1.9	231 \pm 44
	Mediana \pm RI	13.6 \pm 1.8	39.2 \pm 4.5	7.1 \pm 2.1	231 \pm 61
	(Mínimo; Máximo)	(10.4; 16.4)	(30.4; 46.0)	(3.0; 14.5)	(142; 343)
Final	Media \pm DS	13.7 \pm 1.3	39.2 \pm 3.8	7.0 \pm 1.8	233 \pm 52
	Mediana \pm RQ	13.4 \pm 2.1	39.3 \pm 5.2	6.6 \pm 1.8	237 \pm 76
	(Mínimo; Máximo)	(11.5; 16.5)	(30.0; 52.1)	(3.1; 12.7)	(100; 360)
p(Wilcoxon); p(t-Student)*		0.320	0.151*	0.007	0.560*
DE: Desviación estándar, RI: Rango intercuartílico					

En la **Tabla 2** se observa que el 58,1 % (50/86) de los individuos presentó algún tipo de evento adverso y hubo 15 tipos diferentes de eventos adversos; algunos se repitieron más de una vez.

Tabla 2. Distribución de los eventos adversos por sujetos y por cantidad de eventos ocurridos					
Eventos adversos	Pacientes con eventos adversos		Cantidad de eventos adversos		Clasificación de los eventos adversos ^(a)
	No.	%	No.	%	
Congestión nasal	16	18,6	16	32	Muy frecuentes
Cefalea	12	14,0	12	24	
Dolor de garganta	3	3,5	3	6,0	Frecuentes
Decaimiento	3	3,5	3	6,0	
Prurito nasal	2	2,3	2	4,0	
Artralgia	2	2,3	2	4,0	
Mialgias	2	2,3	2	4,0	
Leucopenia	2	2,3	2	4,0	
Trombocitopenia	2	2,3	2	4,0	
Escalofríos	1	1,2	1	2,0	
Mareos	1	1,2	1	2,0	
Fiebre	1	1,2	1	2,0	
Falta de aire	1	1,2	1	2,0	
Faringitis	1	1,2	1	2,0	
Hipertensión arterial	1	1,2	1	2,0	
Total	86	100	50	100 %	
<small>(α) Clasificación de acuerdo con la frecuencia de presentación de los eventos adversos: Muy frecuentes (≥ 10 %), frecuentes (≥ 1 % y < 10 %) e infrecuentes, raros o muy raros (< 1 %).</small>					

En la **Tabla 3** se muestra la distribución de los eventos adversos por Sistema Órgano/Clase afectados (se involucraron en cuatro). La mayoría de estos eventos se agruparon en desórdenes del organismo en general y desórdenes del sistema respiratorio.

Tabla 3- Distribución de los eventos adversos por Sistema órgano o clase afectados, por sujetos y por cantidad de eventos ocurridos			
Eventos adversos	Pacientes con eventos adversos		Distribución de los eventos adversos según Sistema órgano/clase
	No.	%	
Cefalea	12	14,0	Desórdenes generales del organismo
Decaimiento	3	3,5	
Artralgia	22	2,3	
Mialgias	2	2,3	
Escalofríos	1	1,2	
Mareos	1	1,2	
Fiebre	1	1,2	
Congestión nasal	16	18,6	Desórdenes del sistema respiratorio
Dolor de garganta	3	3,5	
Prurito nasal	2	2,3	
Falta de aire	1	1,2	
Faringitis	1	1,2	
Leucopenia	2	2,3	Desórdenes del sistema hemolinfopoyético
Trombocitopenia	2	2,3	
Hipertensión arterial	1	1,2	Desórdenes del sistema cardiovascular
Total	86	100	

En cuanto a la clasificación de los eventos de acuerdo con la intensidad o severidad (**Tabla 4**) no se reportaron eventos severos ni graves. Los eventos adversos considerados como moderados fueron: cefalea [2,3 % (2/86)], leucopenia [2,3 % (2/86)], decaimiento [1,2 % (1/86)] e hipertensión arterial [1,2 % (1/86)].

Estos eventos se correspondieron a seis sujetos, de ellos, tres requirieron medicación por vía oral y uno necesitó interrumpir la administración del producto.

Tabla 4- Distribución de los eventos adversos por intensidad, gravedad y causalidad			
Clasificación del evento adverso		Eventos adversos	
		No.	%
Intensidad	Leve	44	88,0
	Moderado	6	12,0
	Severo	0	0,0
Gravedad	No Grave	50	100,0
	Grave	0	0
Causalidad	Probable	35	70,0
	Posible	14	28,0
	Condicional	1	2,0
	No Relacionado	0	0
Total		50	100,0

En la **Tabla 4** se presenta, además, la distribución de los eventos adversos en cuanto a la causalidad.

En el tiempo que duró el estudio, ninguno de los sujetos presentó cuadros respiratorios durante el uso de las gotas de Nasalferon, y se mantuvieron negativos al examen físico durante el seguimiento (1 mes).

Todos los resultados de RT-PCR para detectar el SARS-CoV-2 antes de iniciar la profilaxis y terminar el estudio fueron negativos.

Se realizó, además, radiografías de tórax a todos los participantes, cuyos resultados fueron negativos antes de ser incluidos en el estudio y al terminar.

DISCUSIÓN

Los eventos adversos clasificados como frecuentes se correspondieron en su mayoría a desórdenes del organismo en general, del sistema respiratorio y del sistema hematopoyético: un resultado esperado de acuerdo con el producto.^(18,27,32,33)

Los eventos antes reseñados han sido descritos en los perfiles de seguridad en otras formulaciones que contienen IFN y que han sido empleadas para otras indicaciones. Aunque pueden alcanzar relevancia clínica, son consideradas generalmente como transitorias y suelen resolverse espontáneamente sin necesidad de terapia farmacológica.^(27,34)

En la caracterización de los eventos adversos, los descritos como locales, fueron esperados y asociados a la vía de administración, que posee desventajas propias de la vía tópica —descritas en otros estudios— asociadas, esencialmente, a inconvenientes para el individuo o la presencia de efectos indeseables en el área nasal por fenómenos de irritación local, como congestión y prurito.^(18,27,32,35)

Los eventos adversos que afectan al organismo en general —también descritos como sistémicos— han sido referidos para los IFN. Los principales, reconocidos al uso de cualquier formulación de IFN- α , e independientes de la vía de administración, son los que se agrupan en el denominado síndrome pseudogripal; manifestados fundamentalmente por cefalea, fiebre, escalofríos, astenias, mialgias y artralgias.^(18,36,37,38,39,40)

La aparición de hipertensión arterial en un sujeto con antecedentes de esta comorbilidad hace que este evento se haya considerado como no relacionado, pues existen causas alternativas que lo explicaban.

En el presente estudio, ninguno de los sujetos presentó cuadros respiratorios ni padecieron la COVID-19 durante e inmediatamente después de culminado el tratamiento. Era un resultado esperado si se tiene en cuenta que en diferentes investigaciones se ha descrito su beneficio terapéutico contra este padecimiento.^(25,33)

Se podría resaltar, por ejemplo, el estudio realizado por Meng y colaboradores⁽²⁵⁾ a inicios del año 2020. Incluyeron 2 944 personas (entre personal médico y paramédico) que laboraban en el hospital Taihe, enclavado en la provincia de Hubei, China. A estos sujetos se les administró por vía nasal IFN- α de forma profiláctica por 28 días y durante este tiempo ninguno de los participantes desarrolló la COVID-19. Este resultado contrastó con lo experimentado por equipos médicos de 422 centros asistenciales de salud de la provincia de Hubei en similar periodo: 3 387 trabajadores padecieron de la COVID-19.

El diseño del presente estudio persiguió indagar principalmente en la seguridad del Nasalferon administrado por vía nasal en la profilaxis de la COVID-19 durante la Emergencia epidemiológica nacional causada por esta enfermedad.

El sesgo de interpretación en la clasificación de los eventos se trató de disminuir, con el entrenamiento a los médicos participantes en temas de seguridad, incluyendo la actualización en la clasificación de los eventos adversos y análisis del algoritmo de causalidad.

Se puede declarar que las *limitaciones* del presente estudio estuvieron determinadas por la relativa pequeña cantidad de individuos incluidos en el estudio y su tiempo de seguimiento de hasta un mes.

CONCLUSIONES

El Nasalferon resultó ser seguro y tolerable, por estas razones puede ser visto como alternativa en la profilaxis contra la COVID-19, sobre todo en poblaciones vulnerables a la infección por SARS-CoV-2. Los sujetos que recibieron la profilaxis no presentaron cuadros respiratorios agudos relacionados o no con la COVID-19. Esta última conclusión apoya la idea de proseguir esta línea de investigación con un diseño que persiga, sobre todo, demostrar la efectividad del Nasalferon.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. COVID-19 UPDATE [Internet]. Switzerland: WHO; 2022 [Citado 16/03/2022]. Disponible en: <https://www.unmultimedia.org/tv/unifeed/asset/2715/2715557>
2. MINSAP. Nota informativa sobre el nuevo coronavirus en Cuba [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2020 [Citado 17/12/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/nota-informativa-sobre-el-nuevo-coronavirus-en-cuba/>
3. MINSAP. Parte de cierre del día 16 de diciembre a las 12 de la noche [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2021 [Citado 17/12/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-16-de-diciembre-a-las-12-de-la-noche-2/>
4. 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. An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2020 Aug [Citado 17/12/2021];10(2):12. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/906>
5. Stetson DB, Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. Immunity [Internet]. 2006;25(3):373-81. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>

6. Qian G, Zhu L, Li G, Liu Y, Zhang Z, Pan J, et al. An Integrated View of Deubiquitinating Enzymes Involved in Type I Interferon Signaling, Host Defense and Antiviral Activities. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:4110. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742542>
7. Thorne LG, Bouhaddou M, Reuschl AK, Zuliani Alvarez L, Polacco B, Pelin A, et al. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2021;602:487-95. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41586-021-04352-y>
8. Chen X, Saccon E, Appelberg KS, Mikaeloff F, Rodriguez JE, Vinhas BS, et al. Type-I interferon signatures in SARS-CoV-2 infected Huh7 cells. *Cell Death Discov* [Internet]. 2021;7(1):1-15. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41420-021-00487-z>
9. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* [Internet]. 2020;369:718-24. Disponible en: <http://doi.org/10.1126/science.abc6027>
10. Blanco Melo D, Nilsson Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020;181(5):1036-1045.e9. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
11. Batista Dos Santos JM, Pereira Soares C, Rodrigues Monteiro F, Mello R, do Amaral J, Simões Aguiar A, et al. In Nasal Mucosal Secretions, Distinct IFN and IgA Responses Are Found in Severe and Mild SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:595343. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.595343>
12. Higgins PG, Phillpotts RJ, Scott GM, Wallace J, Bernhardt LL, Tyrrell DA. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1983;24(5):713-5. Disponible en: <http://doi.org/10.1128/AAC.24.5.713>
13. Turner RB, Felton A, Kosak K, Kelsey DK, Meschievitz CK. Prevention of Experimental Coronavirus Colds with Intranasal α -2b Interferon. *J Infect Dis* [Internet]. 1986;154(3):443-7. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/infdis/154.3.443>
14. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitich KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA* [Internet]. 2003;290(24):3222-8. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.290.24.3222>
15. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(11):1090-5. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
16. Strayer DR, Dickey R, Carter WA. Sensitivity of SARS/MERS CoV to Interferons and Other Drugs Based on Achievable Serum Concentrations in Humans. *Infect Disord - Drug Targets* [Internet]. 2014;14(1):37-43. Disponible en: <http://doi.org/10.2174/1871526514666140713152858>
17. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* [Internet]. 2020;181(5):1016-1035.e19. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
18. Gao L, Yu S, Chen Q, Duan Z, Zhou J, Mao C, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons α -2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine* [Internet]. 2010;28(28):4445-51. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.062>
19. Tannock GA, Gillett SM, Gillett RS, Barry RD, Hensley MJ, Herd R, et al. A study of intranasally administered interferon A* (rIFN- α 2A) for the seasonal prophylaxis of natural viral infections of the upper respiratory tract in healthy volunteers. *Epidemiol Infect* [Internet]. 1988;101(3):611-21. Disponible en: <http://doi.org/10.1017/S0950268800029484>
20. Higgins PG, Barrow GI, Tyrrell DAJ, Isaacs D, Gauci CL. The efficacy of intranasal interferon- α -2a in respiratory syncytial virus infection in volunteers. *Antiviral Res* [Internet]. 1990;14(1):3-10. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/0166-3542\(90\)90061-B](http://doi.org/10.1016/0166-3542(90)90061-B)
21. Douglas RM, Moore BW, Miles HB, Davies LM, Graham NM, Ryan P, et al. Prophylactic efficacy of intranasal alpha 2-interferon against rhinovirus infections in the family setting. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Jan 9;314(2):65-70. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJM198601093140201>
22. Lee AC, Jeong Y, Lee S, Jang H, Zheng A, Kwon S, et al. Nasopharyngeal Type-I Interferon for Immediately Available Prophylaxis Against Emerging Respiratory Viral Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:1927. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660298>
23. Higgins TS, Wu AW, Illing EA, Sokoloski KJ, Weaver BA, Anthony BP, et al. Intranasal Antiviral Drug Delivery and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A State of the Art Review. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2021;163(4):682-94. Disponible en: <http://doi.org/10.1177/0194599820933170>
24. Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, López LDR, et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon- α 2b Against COVID-19: The Cuban Experience. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 2020;40(9):438-42. Disponible en: <http://doi.org/10.1089/jir.2020.0124>
25. Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L, Qin X, et al. The Effect of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent COVID-19 Pneumonia for Medical Staff in an Epidemic Area. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2021;21(10):920-7. Disponible en: <http://doi.org/10.2174/1568026621666210429083050>
26. Organización Mundial de la Salud. Actualización de la estrategia frente a la COVID-19 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [Citado 20/12/2021]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020_es.pdf
27. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. NASALFERON (Interferón alfa 2b humano recombinante) | CECMED [Internet]. La Habana: CECMED; 2021. [Citado 28/12/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecd.cu/registro/rcp/biologicos/nasalferon-interferon-alfa-2b-humano-recombinante>
28. MINSAP. Protocolo de actuación nacional contra la COVID-19. Versión 2.1 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 20/12/2021]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-2.pdf>

29. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. International monitoring of adverse reactions to drugs : Adverse Reaction Terminology [Internet]. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 1992 [Citado 20/12/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61056>
30. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2018 [Citado 20/12/2021]. Disponible en: https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf
31. Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Strom BL, ed. Pharmacoepidemiology [Internet]. England: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.p. 203-16 [Citado 20/12/2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470059876.ch12>
32. Cañete R, León LM, Rodríguez L. An Experience with Cuban Biotech's Nasalferon to Prevent SARS-COV-2 Infections in International Travelers and their Contacts. MEDICC Rev [Internet]. 2021;23(2):10. Disponible en: <http://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.1>
33. Abdo Cuza A, Castellanos Gutiérrez R, Treto Ramirez J, Arencibia Larin S, Gómez Pariente T, González Fernández T, et al. Safety and efficacy of intranasal recombinant human interferon alfa 2b as prophylaxis for COVID-19 in patients on a hemodialysis program. J Ren Endocrinol [Internet]. 2020;7(1):e05-e05. Disponible en: <http://doi.org/10.34172/jre.2021.05>
34. Negro F. Adverse effects of drugs in the treatment of viral hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2010;24(2):183-92. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.10.012>
35. Scott GM, Onwubalili JK, Robinson JA, Doré C, Secher DS, Cantell K. Tolerance of one-month intranasal interferon. J Med Virol [Internet]. 1985;17(2):99-106. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/jmv.1890170202>
36. Khanna NR, Gerriets V. Interferon [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [Citado 22/12/2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555932/>
37. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side effects of interferon-alpha therapy. Pharm World Sci [Internet]. 2005;27(6):423. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11096-005-1319-7>
38. Dusheiko G. Side effects of α interferon in chronic hepatitis C. Hepatology [Internet]. 1997;26(S3):112S-121S. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/hep.510260720>
39. Spiegel RJ. Clinical overview of alpha interferon. Studies and future directions. Cancer [Internet]. 1987;59(S3):626-32. Disponible en: [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870201\)59:3+<626::AID-CNCR2820591310>3.0.CO;2-D](http://doi.org/10.1002/1097-0142(19870201)59:3+<626::AID-CNCR2820591310>3.0.CO;2-D)
40. Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. Semin Oncol. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):9-13.

Conflictos de intereses

Los autores del presente trabajo declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.

Contribución de autoría

Julio César Hernández Perera: Conceptualización, curación de contenidos y datos, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Natalia Planas Sliuntiaeva: Investigación, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Susana Portela Collazo: Investigación, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Yadira Elvira Peña Guerra: Investigación, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Mayka Caridad Guerrero Cancio: Investigación, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Anselmo Antonio Abdo Cuza: Curación de contenidos y datos, redacción-borrador original.

Roberto Castellanos Gutiérrez: Conceptualización, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Dania Piñeiro Pérez: Curación de contenidos y datos, redacción-borrador original.

Ángela D. Tuero Iglesias: Análisis formal de los datos, investigación, redacción-borrador inicial, redacción-revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.