



Interferón en el tratamiento de la infección por COVID-19

PUNTOS CLAVE

- La investigación científica sobre los tratamientos para COVID-19 por el momento es insuficiente y de baja calidad, por lo que los resultados se encuentran pendientes.
- El Interferón es una molécula biológica que ha sido propuesta como terapia experimental para el COVID-19. La eficacia del Interferón en contra del SARS y MERS solo ha sido demostrada *in vitro*; por lo que es necesario ejecutar ensayos clínicos adecuadamente diseñados.
- En caso de que se utilice el Interferón como un agente antiviral o inmunomodulador para COVID-19, debería ser en etapas tempranas de la infección.

ANTECEDENTES

El Interferón (INF) es un fármaco antineoplásico biológico, utilizado para tratar múltiples neoplasias hematológicas y enfermedades cutáneas. El Interferón fue descubierto por Jean Lindenmann, un virologo suizo en 1957 en Inglaterra, existen varios tipos de INF dependiendo de sus acciones inmunomoduladoras y antivirales. Al momento el INF cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para 6 indicaciones específicas: 1. Sarcoma de Kaposi (SK) relacionado al VIH, 2. Hepatitis B, 3. Condiloma acuminado, 4. Linfoma folicular, 5. Leucemia por células peludas y 6. Melanoma. Sin embargo, basado en sus efectos moduladores en el sistema inmune, existen algunas patologías para las cuáles el INF es utilizado de forma *off-label* (fuera de indicación), como en el síndrome de Behçet, en la infección por el virus del Nilo y otros¹.

Los distintos tipos de INF actúan al unirse a los receptores de las superficies celulares iniciando cascadas de señalización con regulación postranscripcional. Estas señales terminan activando la inmunidad ante los virus. Los IFN alfa / beta se clasifican como IFN tipo I, II y III; ambas categorías se consideran inmunoreguladores, siendo los de tipo I los de mayor actividad antiviral. El tipo II (INF gamma) señala a través de la vía JAK/STAT que se superpone parcialmente a los IFN de tipo I (alfa y beta). Los IFN de tipo III (lambda 1-4) se parecen a los IFN de tipo I ya que desencadenan la fosforilación de STAT1 / 2 a través de JAK1 y TYK2. En general se puede decir que los IFN I y II propician el sistema de citocinas antivirales siendo que los últimos se limitan a la mucosa².

EDITORIAL

Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de la salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

Las estructuras moleculares que son específicas para las infecciones virales (a menudo llamadas PAMP, patrones moleculares asociados a los patógenos) son detectadas por los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) del huésped, que a su vez están activando la regulación positiva de los genes de INF. Un PAMP prototípico relevante para los coronavirus es el ARN bicatenario (dsRNA), un subproducto de la replicación y transcripción del genoma³.

Estos mecanismos de acción, que se pueden resumir en la expresión de genes inducidos por INF que estimulan el estado antiviral celular junto al reclutamiento de las células inmunes específicas, son la base para los ensayos clínicos en los virus MERS-CoV y SARS-CoV; siendo este último, el más similar al SARS-CoV-2. Así la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) ha propuesto al INF como un tratamiento probablemente eficaz para el tratamiento de pacientes con nueva infección COVID-19⁴. Actualmente no existe un tratamiento comprobado y específico para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es la eficacia del Interferón en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de COVID-19?

METODOLOGÍA

El 3 de abril de 2020, realizamos una búsqueda en la base de datos clinicaltrials.gov, con el descriptor [coronavirus] en el campo de búsqueda simple "condiciones o enfermedad", sin restricciones de idiomas, condiciones de enfermedad, resultados o ubicaciones. Los criterios de inclusión de los ensayos clínicos fueron: constar mediante un número codificado en la base de clinicaltrials.gov, que se describa el número de pacientes y sus condiciones clínicas, periodo del estudio, detalle de los medicamentos a estudiarse estén aprobados o no para

cualquier estadio de COVID-19. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) es un recurso de la Biblioteca Nacional de Medicina de EUA Y contiene estudios clínicos realizados por 209 países.

Además, se realizó una búsqueda de literatura científica en las librerías científicas Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Mediante la siguiente estrategia de búsqueda (COVID-19) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) OR (in vitro [Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND cohort [Title/Abstract]))

RESULTADOS

Se recuperaron 3 ensayos clínicos en curso que no reportan resultados preliminares hasta el momento. Las investigaciones proponen distintas combinaciones de intervenciones farmacológicas: Interferón solo (1 ensayo clínico), y en combinación con lopinavir/ritonavir (2 ensayos clínicos). Entre las debilidades de las investigaciones actuales se encuentran: la falta de enmascaramiento, la exclusión de pacientes con comorbilidades, que las muestras no incluyan edades pediátricas. Un solo estudio propone demostrar la conversión viral y otro no provee información sobre resultados secundarios que se analizarán. (Tabla 1.)

Título del Ensayo Clínico	Randomized, Open, Blank Control Study on the Efficacy and Safety of Recombinant Human Interferon $\alpha 1\beta$ in the Treatment of Patients with new type of Coronavirus Infection in Wuhan	A Prospective, Randomized, Open, Parallel Controlled, Multicenter Clinical Study of Xiyanning Injection in Combination With Conventional Treatment for the Evaluation of the Effectiveness and Safety of Novel Coronavirus Infection Pneumonia	Multicenter Clinical Study on the Efficacy and Safety of Xiyanning Injection in the Treatment of New Coronavirus Infection Pneumonia (General and Severe)
Número RCT	NCT04293887	NCT04275388	NCT04295551
Tipo de estudio	Intervención	Intervención	Intervención
Periodo	Marzo 1 – Mayo 30 2020	Febrero 17 – Mayo 14 2020	Marzo 3 – Julio 14 2020
Fase	1 temprana	No aplica	No aplica
Estado de reclutamiento	Aún no inicia el reclutamiento	Aún no inicia el reclutamiento	Aún no inicia el reclutamiento
Diseño	Asignación: Aleatoria Modelo de intervención: asignación paralela Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta) Propósito primario: tratamiento	Asignación: Aleatoria paralela El grupo comparador recibe LPV/r + tratamiento de inhalación de Interferón alfa El grupo experimental recibe LPV/r + inhalación de Interferón alfa más inyección de Xiyanning. Sin enmascaramiento, Sin etiqueta abierta Propósito primario: tratamiento	Asignación: Aleatoria Modelo de intervención: asignación paralela Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta) Propósito primario: tratamiento
Condición	COVID-19	COVID-19 de nueva aparición	COVID-19
Sexo/Género	Todos	Todos	Todos
Edad	18 años en adelante	18 a 70 años	18 a 100 años
Locación	China	China	No se provee aún el listado de países participantes
Intervención	Fármaco: Interferón humano recombinante $\alpha 1\beta$. Aguja salina 2 ml + Interferón humano recombinante $\alpha 1\beta 10\mu\text{g}$ BID nebulización, inhalación	Fármaco: inyección de Xiyanning 10-20 ml al día, el máximo diario no excede 500 mg (20 ml) + tableta de lopinavir o tableta de ritonavir + nebulización de Interferón alfa, durante 7-14 días, Fármaco: lopinavir / ritonavir, nebulización de Interferón alfa Tabletas de lopinavir / ritonavir, 2 veces al día, 2 tabletas a la vez; nebulización de alfa-interferón	Fármaco: tabletas de lopinavir / ritonavir combinadas con inyección de Xiyanning 10-20 ml al día, QD, el máximo diario no excede 500 mg (20 ml) + tableta de lopinavir o tableta de ritonavir + nebulización de interferón alfa, durante 7-14 días, Fármaco: tratamiento con lopinavir / ritonavir Tabletas de lopinavir / ritonavir, 2 veces al día, 2 tabletas a la vez; nebulización de alfa-interferón
U.S regulación FDA	No	No	No
Resultado primario	La incidencia de efectos secundarios [dentro de los 14 días posteriores a la inscripción]: disnea, $\text{SPO}_2 \leq 94\%$, frecuencia respiratoria ≥ 24 respiraciones / min en estado de oxígeno)	Tiempo de recuperación clínica [Marco de tiempo: hasta el día 14] Desde el comienzo del estudio, uso de drogas hasta: fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno en sangre hasta alivio normal y para la tos, y mantenido durante al menos 72 horas o más, calculado en horas.	Tiempo de recuperación clínica [Marco de tiempo: hasta el día 28] El tiempo transcurrido desde el uso de drogas del estudio hasta la reducción completa de la fiebre y la recuperación de la tos se mide en horas.
Resultados preliminares	No publicados	No publicados	No publicados

Por otra parte, la búsqueda de la literatura existente sobre los efectos del INF en distintas infecciones virales resalta ensayos clínicos con resultados prometedores en Hepatitis C⁵; sin embargo, para MERS y SARS, los estudios encontrados hasta el momento son ensayos *in vitro*. En estas investigaciones de ciencia básica, la acción del INF estimularía respuestas antivirales innatas en la infección por los virus de MERS y SARS⁶⁻¹⁰.

Los autores han demostrado *in vitro* que en la infección por el virus del SARS, dada la rápida replicación (vista en ratones) junto a la sobreexpresión perjudicial de INF, determinan una respuesta lesiva en el epitelio pulmonar durante la infección aguda, lo que explica la gravedad de la insuficiencia respiratoria provocada por el SARS⁶. Es importante mencionar, que en el laboratorio se ha visto también la apoptosis inducida por INF-1 de los linfocitos T CD4 + y CD8 +.

Las conclusiones experimentales sobre las respuestas inmunitarias innatas antivirales demuestran un desbalance de la expresión del INF-1; por lo que, el delicado equilibrio de la interacción virus-huésped puede dar pistas de los posibles escenarios terapéuticos, siendo el INF un protector si se aplica tempranamente en la infección por el virus SARS¹¹.

Como señalamos previamente, en cuanto a la infección COVID-19, los ensayos clínicos controlados en humanos están en curso. Una sola investigación descriptiva ha reportado el perfil elevado de citoquinas en COVID-19 semejante a lo que sucede con SARS y MERS. Esta publicación reporta los biomarcadores inflamatorios elevados en 41 pacientes hospitalizados (13 pacientes en unidad de cuidados intensivos y 28 en sala general). Los marcadores descritos en los pacientes más estables incluyen a la proteína inducible por Interferón- γ (IP10)¹². Esta descripción permitiría contemplar la posibilidad del uso de agentes biológicos como el INF tomando en cuenta su eficacia antiviral y de regulación inmune.

CONCLUSIONES

No existe evidencia clínica en humanos sobre la acción del INF en las infecciones por los coronavirus SARS y MERS. Las propuestas farmacológicas actuales para la infección por SARS-CoV-2 se extrapolan de estos hallazgos *in vitro*. Las terapias de apoyo en la regulación inmune junto al uso de antivirales son importantes a tomarse en cuenta sobre todo en aquellos pacientes en estado grave y crítico, en los que podrían mejorar la respuesta clínica y quizás evitar lesiones pulmonares residuales.

Es importante mencionar que aunque en la últimas décadas se han hecho muchos intentos para desarrollar moléculas dirigidas a estimular la respuesta inmune del huésped, contra infecciones virales, estas no han sido comprobadas. Aunque existe una amplia variedad de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores de eficacia comprobada, como los antagonistas de citoquinas inflamatorias (como anticuerpos monoclonales 6R, inhibidores de TNF, antagonistas de IL-1, inhibidores JAK quinasa, entre otros), estos deben ser considerados como estrategias prometedoras e individualizadas para combatir la respuesta inflamatoria sistémica en COVID-19 que lleva a la disfunción multiorgánica. La infección por SARS-CoV-2 es de pronóstico y recuperación tórpida, y en más del 50% de los casos es mortal; por lo que, la clave del uso de los fármacos descritos tendría un mejor rendimiento si se hace precozmente, y los estudios sobre respuesta inmunitaria guiarían a los clínicos a una intervención individualizada.

REFERENCIAS

1. Lexicomp C. *Interferon alfa-2b: Drug information ALERT: US Boxed Warning Dosing: Adult*. 2020;1–27.
2. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. *Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses*. *Annu Rev Immunol*. 2014;32(1):513–45.
3. E. K, V. T, F. W. *Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response*. *Adv Virus Res* [Internet]. 2016;96(January):219–43. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616487611%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006>
4. Viveiros Rosa SG, Santos WC. *Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment*. Available from: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>
5. Rna HC V. *PEG INTERFERON ALFA- 2 a IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CIRRHOSIS*. 2013;347(13):1673–80.
6. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. *Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice*. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181–93.
7. Roberts A, Deming D, Paddock CD, Cheng A, Yount B, Vogel L, et al. *A mouse-adapted SARS-coronavirus causes disease and mortality in BALB/c mice*. *PLoS Pathog*. 2007;3(1):0023–37.
8. Zhao L, Jha BK, Wu A, Elliott R, Ziebuhr J, Gorbalenya AE, et al. *Antagonism of the interferon-induced OAS-RNase L pathway by murine coronavirus ns2 protein is required for virus replication and liver pathology*. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2012;11(6):607–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2012.04.011>
9. Cervantes-Barragan L, Züst R, Weber F, Spiegel M, Lang KS, Akira S, et al. *Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon*. *Blood*. 2007;109(3):1131–7.
10. Kindler E, Thiel V. *To sense or not to sense viral RNA-essentials of coronavirus innate immune evasion*. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2014;20:69–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.005>
11. Little IFNT, Late T, Kindler E, Thiel V. *Previews*. 2020;(January).

12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

ELABORACIÓN

Dra. Ana María Gómez J., Especialista en Medicina Interna, Máster en Enfermedades Infecciosas, PhD(c) Ciencias de la Salud y Biomedicina.

REVISIÓN

Dr. Xavier Sánchez, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento, Dra. Ruth Jimbo, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento.

CONTACTO

Dra. Ana María Gómez
amgomez@puce.edu.ec