

REPORTE BREVE N° 06
versión 2

**USO DE INTERFERON PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
COVID-19**

Última actualización: 26 de marzo de 2020

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Versión 2 (26 de marzo 2020)

Al momento se tienen propuestas de tratamiento para el COVID-19, en las que se incluye el uso de interferón (Lu 2020; Li and De Clercq 2020). Dentro del espectro de los medicamentos catalogados como interferón (IFN) tenemos IFN alfa o IFN alfa pegilado, IFN alfa 2a, IFN alfa 2b, IFN beta, IFN beta 1a, IFN beta 1b, e IFN gamma (Friedman 2008).

De manera anecdótica, ante los brotes de MERS y SARS producidos en años previos, se investigó el uso de IFN como medida terapéutica (Sainz et al. 2004; Scagnolari et al. 2004). Sin embargo, dichos estudios corresponden a estudios in-vitro. En el estudio in vitro de Sainz y col. 2004 (Sainz et al. 2004), se encontró que sinérgicamente IFN beta e IFN gamma inhiben el crecimiento de los cultivos en placa del SARS-CoV, virus que causó el brote del 2003 en China; en el estudio in vitro de Scagnolari y col. 2005 (Scagnolari et al. 2004), se encontró que los IFN presentaban capacidad para inhibir el crecimiento en placa del SARS-CoV (principalmente de IFN beta e IFN gamma).

Por otra parte, en una revisión sistemática de Morra y col 2018 (Morra et al. 2018), donde se estudió el uso de IFN para el tratamiento de MERS-CoV, responsable del brote en Arabia Saudita en el 2012, en sus diferentes presentaciones (incluyendo IFN alfa-2a, IFN alfa-2b, e IFN beta-1a) en combinación con ribavirina, se encontró que no hubo diferencias significativas en desenlaces clínicos cuando se le comparó con otra terapia de soporte. Se observó que se suele utilizar IFN (IFN alfa-2a, IFN alfa-2b, e IFN beta-1a) en combinación con ribavirina. En otro estudio tipo revisión sistemática de Momattin y col. 2019 (Momattin, Al-Ali, and Al-Tawfiq 2019), encontraron que no existe consenso para el tratamiento de MERS-CoV pues los estudios fueron heterogéneos y los resultados no concluyentes. En dicho estudio se utilizó IFN 1b en combinación con ribavirina.

Debemos resaltar que existe una escasez de evidencia respecto al uso de interferón en COVID19, y la mayoría de la evidencia proviene de estudios in-vitro. Al respecto se ha identificado y revisado los siguientes documentos:

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Chan y col. (2020) COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese–Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease (Chan, Wong, and Tang 2020).

La Guía de Medicina Integrativa de China Oriental para el manejo del nuevo coronavirus 2019, provee de información clínica y epidemiológica sobre el COVID 19. Dentro de las alternativas terapéuticas que se encuentran en investigación, menciona al interferón y la evidencia que proviene de estudios de ciencias básicas que encontraron que este medicamento puede frenar la replicación in-vitro del SARS-CoV (Sainz y col. 2004) (Scagnolari y col. 2005). El estudio de Sainz y col. del 2014 encontró que sinérgicamente IFN beta e IFN gamma inhiben el crecimiento de los cultivos en placa del SARS-CoV. El estudio de Scagnolari y col. del 2005, encontró que los IFN presentaban capacidad para inhibir el crecimiento en placa del SARS-CoV (principalmente de IFN beta e IFN

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Versión 2 (26 de marzo 2020)

gamma). La GPC no presenta recomendaciones respecto al uso de IFN (en ninguna presentación), solo indica que se encuentra en etapa experimental para el uso de pacientes con COVID-19.

National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia. 6ta edición (Artículo en chino) (National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine 2020).

La guía japonesa indica que el IFN-alfa es un agente antiviral que puede ser una opción de tratamiento para COVID19. La indicación es administrar IFN-alfa inhalada a una dosis de 5 millones de unidades diluido en 2 mL de agua estéril (en nebulización), en adultos, dos veces al día, durante 10 días como máximo. También se puede administrar en combinación con otros antivirales como ribavirina (500mg 2 o 3 veces al día) + IFN/alfa o lopinavir por vía endovenosa, durante 10 días como máximo. No se muestra la fuente de donde se obtiene la evidencia para recomendar el uso de IFN.

ESTUDIO SERIE DE CASOS

Wan y col. (2020) Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing (Wan et al. 2020).

Estudio tipo serie de casos realizado en China donde se administró antivirales como IFN mas lopinavir/ritonavir a 135 (100%) pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID19. Algunos pacientes recibieron antibióticos (n=59 pacientes, 43.7%), corticoides (n= 36 pacientes, 26.7%) y medicina tradicional china (n=124pacientes, 91.8%). Según su gravedad, los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, enfermedad severa (n=40 pacientes, 29.6%) y leve (n=95 pacientes, 70.4%). La mediana de edad fue 47 años (IQR= 36-55), siendo la mayoría varones (n=72 pacientes, 53.3%). Se encontró que el 15.6% (n=21) de pacientes hizo ARDS (síndrome de distress respiratorio agudo), 7.4% (n=10) hizo falla cardiaca, 3.7% (n=5) hizo falla renal aguda, 5.1% (n=7) hizo alguna infección secundaria y <1% (n=1) presentó shock. Alrededor del mes de seguimiento, 11.1% (n=15) de pacientes fueron dados de alta, y 1 paciente falleció. La tasa de mortalidad a los 28 días de seguimiento fue de 2.5%. Se encontró que mayor cantidad de pacientes con COVID19 severa recibieron tratamiento con [IFN + lopinavir/ritonavir + antibióticos] comparado con los pacientes con COVID19 leve (35 vs 24, p<0.0001). De la misma manera el grupo con enfermedad severa recibió más tratamiento con [IFN + lopinavir/ritonavir + corticoides] que el grupo con enfermedad leve (21 vs 15, p<0.0001). Debido a que todos los pacientes del estudio recibieron IFN en combinación con lopinavir/ritonavir, no se puede discriminar si su efecto es favorable o no para pacientes con COVID19. Al momento, este estudio es uno de los primeros reportes de caso que incluye más cantidad de pacientes con COVID19. Constituye un aporte a la literatura científica sobre el manejo de pacientes con COVID19, sin embargo, aun no existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Lo que se presenta aquí

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Versión 2 (26 de marzo 2020)

es la experiencia de manejo de pacientes, quienes recibieron múltiples esquemas de tratamiento incluido el IFN. Por tanto, no podemos concluir que los resultados encontrados se deben al uso de IFN. Además, la metodología de una serie de casos no es la ideal para establecer que los pacientes mejoraron por el uso de IFN. Es necesario realizar ensayos clínicos para determinar como influye el IFN en el manejo clínico de pacientes con COVID19.

ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS REGISTRADOS EN CLINICALTRIALS.GOV

Tras la búsqueda en la página web www.clinicaltrials.gov se identificaron los siguientes ensayos clínicos:

- Ensayo clínico no publicado, en fase de reclutamiento de pacientes. NCT04254874 Abidol hydrochloride vs Abidol Hydrochloride combinado con atomización de Interferon PegIFN- α -2b, fase 4, en pacientes con neumonía viral COVID19. Patrocinador Tongji Hospital. A ser realizado en Wuhan, Hubei, China. Fecha estimada de término de estudio: 1ero de julio del 2020.
- Ensayo clínico no publicado, aún no inicia fase de reclutamiento de pacientes NCT04293887. Uso de interferón alfa-1b en pacientes con infección por COVID19, fase 1, patrocinador Tongji Hospital. Fecha estimada de término de estudio: 30 de junio del 2020.
- Ensayo clínico no publicado, aún no inicia reclutamiento de pacientes. NCT04275388. Inyección de Xiyanning vs Lopinavir / ritonavir, nebulización de interferon alfa, no aplica fase, en pacientes con neumonía viral COVID19. Patrocinador Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co. Ltd. Fecha estimada de término de estudio: 14 de diciembre del 2021.
- Ensayo clínico no publicado, en fase de reclutamiento de pacientes NCT04276688. Lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón beta-1b, fase 2, patrocinador The University of Hong Kong. Fecha estimada de término de estudio: 31 de julio del 2022.

EXPERIENCIA RECOGIDA DE HOSPITALES EN EL MUNDO.

Debido a que la enfermedad por COVID19 inició en diciembre del 2019, algunos hospitales han recomendado el uso de IFN bajo las siguientes modalidades:

Combinación de tratamientos que incluyen:

España (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria al 18 de marzo 2020): (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020).

- (i) Lopinavir/ritonavir (400mg/100 mg cada 12 horas) + **IFN beta-1b** (0,25 mg por vía subcutánea cada 48 horas)
- (ii) Lopinavir/ritonavir (400mg/100 mg cada 12 horas) + **IFN alfa-2b nebulizada** administrada en habitación a presión negativa

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Versión 2 (26 de marzo 2020)

Se utiliza hasta que caiga la fiebre y no más de 14 días.

Estados Unidos (Guía de manejo de COVID19 del Massachusetts Medical Hospital al 17 de marzo 2020): (Massachusetts General Hospital 2020).

- (i) IFN beta-1b (dosis aún no determinada) + lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día durante 10 días +/- hidroxiquina (400 mg dos veces al día durante 2 días, luego 400 mg al día durante la hospitalización, hasta 5 días); para pacientes con enfermedad progresiva o refractaria a otros tratamientos para COVID19 y en pacientes que se encuentren en la UCI.
- (ii) No recomiendan el uso de ribavirina como medicamento a utilizar en pacientes con COVID19.

(*) IFN beta-1b no tiene indicación de etiqueta para uso en pacientes con COVID19, es un inmunomodulador, la dosis puede individualizarse según el compromiso clínico del paciente. Dentro de los EA se encuentran depresión, reacción cutánea en el lugar de la inyección del fármaco, puede presentar síntomas gripales.

CONCLUSIONES.

1. A la fecha, 24 de marzo del 2020, aun no se encuentran ensayos clínicos publicados con resultados de eficacia y seguridad respecto al uso del IFN en pacientes con COVID19, infectadas con el virus SARS-CoV-2.
2. Como hecho anecdótico se toma la experiencia de uso de IFN en infecciones causadas por los virus SARS-CoV y MERS-CoV en años previos, los cuales comparten parte importante de su componente genético con el SARS-CoV-2. Encontramos resultados en estudios in-vitro donde el IFN mostró cierta capacidad de inhibir el crecimiento de los virus mencionados.
3. Las recomendaciones de la GPC de Chan y col. (2020), se basa en estudios in-vitro realizados en el 2004 (Sainz et al. 2004; Scagnolari et al. 2004). La guía de Chan y col. (2020) indica que el uso de IFN en cualquiera de sus presentaciones no se encuentra recomendado para pacientes con infección por COVID-19 y su uso solo es experimental. Por otro lado, la GPC de National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine recomienda incluir el uso de IFN-alfa pero no menciona la fuente de donde se obtiene la evidencia para recomendar el uso de IFN.
4. Encontramos una serie de casos en China (Wan et al. 2020) con 135 pacientes con COVID19 a quienes se le administró IFN más lopinavir/ritonavir, en combinación con antibióticos y corticoides. Alrededor del mes de seguimiento, 11.1% (n=15) de pacientes fueron dados de alta, la tasa de mortalidad a los 28 días de seguimiento fue de 2.5%. Este estudio constituye un primer aporte a la literatura científica sobre el manejo de pacientes con COVID19. Debido a que todos los pacientes del estudio recibieron IFN en combinación con lopinavir/ritonavir, no se puede discriminar si el efecto del IFN es favorable o no para pacientes con COVID19. Es necesario realizar ensayos clínicos para determinar cómo influye el IFN en el manejo clínico de pacientes con COVID19.

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Versión 2 (26 de marzo 2020)

5. Encontramos que se están llevando a cabo varios ensayos clínicos (EC) respecto al uso de IFN para pacientes con COVID19. Los ensayos clínicos más próximos para finalizar son en julio del 2020.
6. La intervención de interés en la experiencia en hospitales (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020) (Massachusetts General Hospital 2020), por lo general, es dual. Es decir, combina la acción de un tipo de IFN junto a otro antiviral, que por lo general es ribavirina. Otros tipos de antivirales con los cuales se combina al IFN son los esteroides, lopinavir/ritonavir, o micofenolato mofetil.
7. Encontramos guías de sociedades/hospitales internacionales donde actualmente tienen picos muy altos de pacientes con COVID19. Dichas guías incluyen en su algoritmo terapéutico al IFN en diferentes formas (IFN alfa-2b nebulizada e IFN beta-1b inyectable). Sin embargo, no existe ningún ensayo clínico a la fecha que respalde su uso, salvo la experiencia de manejo de pacientes en China. Por ello, son necesarios los resultados de los ensayos clínicos en curso.
8. Por lo expuesto, al momento, no se encuentra que IFN en ninguna de sus presentaciones (IFN alfa o IFN alfa pegilado, IFN alfa 2a, IFN alfa 2b, IFN beta, IFN beta 1a, IFN beta 1b, o IFN gamma), tenga evidencia clínica que respalde una recomendación a favor como una alternativa de tratamiento para pacientes con COVID19. Se necesita de los resultados de los EC que se están realizando para conocer tanto su eficacia como su seguridad en pacientes con COVID19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Chan, Kam Wa, Vivian Taam Wong, and Sydney Chi Wai Tang. 2020. "COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease." *The American Journal of Chinese Medicine*, March, 1–26. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378>.
- Friedman, Robert M. 2008. "Clinical Uses of Interferons." *British Journal of Clinical Pharmacology* 65 (2): 158–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03055.x>.
- Li, Guangdi, and Erik De Clercq. 2020. "Therapeutic Options for the 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV)." *Nature Reviews. Drug Discovery* 19 (3): 149–50. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>.
- Lu, Hongzhou. 2020. "Drug Treatment Options for the 2019-New Coronavirus (2019-NCoV)." *Bioscience Trends* 14 (1): 69–71. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- Massachusetts General Hospital. 2020. "COVID-19 Treatment Guidance Version 1.0."
- Momattin, Hisham, Anfal Y. Al-Ali, and Jaffar A. Al-Tawfiq. 2019. "A Systematic Review of Therapeutic Agents for the Treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)." *Travel Medicine and Infectious Disease* 30 (August): 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.06.012>.
- Morra, Mostafa Ebraheem, Le Van Thanh, Mohamed Gomaa Kamel, Ahmed Abdelmotaleb Ghazy, Ahmed M.A. Altibi, Lu Minh Dat, Tran Ngoc Xuan Thy, et al. 2018. "Clinical Outcomes of Current Medical Approaches for Middle East Respiratory Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Reviews in Medical Virology* 28 (3): e1977. <https://doi.org/10.1002/rmv.1977>.

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Versión 2 (26 de marzo 2020)

- National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. 2020. "Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)." <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>.
- Sainz, Bruno, Eric C. Mossel, C. J. Peters, and Robert F. Garry. 2004. "Interferon-Beta and Interferon-Gamma Synergistically Inhibit the Replication of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus (SARS-CoV)." *Virology* 329 (1): 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.08.011>.
- Scagnolari, Carolina, Elisa Vicenzi, Francesca Bellomi, Maria Giuseppina Stillitano, Debora Pinna, Guido Poli, Massimo Clementi, Ferdinando Dianzani, and Guido Antonelli. 2004. "Increased Sensitivity of SARS-Coronavirus to a Combination of Human Type I and Type II Interferons." *Antiviral Therapy* 9 (6): 1003–11.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020. "PROCEDIMIENTOS DE FARMACIA HOSPITALARIA PARA LA GESTIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES EN LA ENFERMEDAD POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19)." https://www.sefh.es/fichadjuntos/200316Procedimientos_SEFH_COVID_19.pdf.
- Wan, Suxin, Yi Xiang, Wei Fang, Yu Zheng, Boqun Li, Yanjun Hu, Chunhui Lang, et al. 2020. "Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing." *Journal of Medical Virology*, March. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.