

EL INTERFERÓN Y SU RELEVANCIA EN LA PROTECCIÓN FRENTE A LA COVID-19

Un trabajo colaborativo desarrollado a nivel internacional por investigadores de diversos países y centros (Consorcio Covid Human Effort) ha puesto de manifiesto que hay una serie de defectos genéticos que determinan un mayor riesgo innato de padecer formas clínicas más graves de la infección por SARS-CoV-2. Los autores han analizado muestras de 659 pacientes con neumonía severa por COVID-19 con compromiso vital y las han comparado con las de 534 sujetos con infección asintomática o benigna; cabe destacar que, del total de participantes en el estudio, más de 300 han sido evaluados en España. Los resultados divulgados revelan que en los pacientes con formas graves de la enfermedad hay una mayor frecuencia de variantes genéticas raras de pérdida de función en los 13 loci humanos (8 genes) que se sabe que están implicados y regulan la inmunidad mediada por interferón (IFN) dependiente de los factores TLR3 (receptor tipo toll 3) e IRF7 (factor regulador del interferón 7). Concretamente, identificaron variantes de pérdida de función, relacionadas con deficiencias autosómicas recesivas o dominantes, en 23 pacientes de 17-77 años, que representan un 3,5% del total. Demostraron, además, que los fibroblastos humanos portadores de mutaciones que afectan a la vía del interferón son más vulnerables al SARS-CoV-2, todo lo cual apunta a que esas deficiencias genéticas pueden subyacer al agravamiento de la neumonía por COVID-19. Los investigadores han planteado la hipótesis de que dicha susceptibilidad genética solo ocurre con la infección por SARS-CoV-2, no habiéndose observado con otros virus como el de la gripe.

Otro reciente artículo de la citada colaboración internacional ha apun-

tado a que más del 10% de los pacientes (101² de los 987 investigados, con edades de entre 25 y 87 años) con neumonía severa por COVID-19 con compromiso vital presentaban en su sangre autoanticuerpos -IgG- capaces de neutralizar el IFN- ω (13 pacientes), los 13 tipos de IFN- α (36), o ambos (52), al inicio de enfermedad crítica; algunos pacientes también generaban autoanticuerpos contra los otros tres subtipos de IFN tipo 1. La presencia de esos autoanticuerpos, que se cree que habían sido producidos de forma previa a la infección en los pacientes, se traducía en la inhibición de la capacidad de los IFN tipo 1 para bloquear la infección por SARS-CoV-2 *in vitro*. Además, no fueron encontrados en las muestras sanguíneas de ninguno de los 663 individuos con COVID-19 asintomática o leve y solo en una muy escasa proporción de individuos sanos (4/1.227).

En definitiva, considerando los hallazgos de los dos trabajos, parece que hasta el 15% de las formas graves de COVID-19 podrían asociarse con alteraciones genéticas o inmunitarias que afectan a la funcionalidad del interferón, la primera defensa antiviral de nuestro organismo. Se podría quizás explicar con ello por qué hay pacientes jóvenes, previamente sanos, que ingresan en UCI con patología severa. También se esbozan ciertas implicaciones clínicas orientadas a la individualización de la terapéutica anti-COVID: surge la posibilidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de un peor funcionamiento de la vía del IFN (y de gravedad de la neumonía), en quienes el tratamiento precoz con interferón se postula como una posibilidad interesante, que será tenida en cuenta en futuros ensayos clínicos. O, incluso, si se sabe que un determinado paciente produce autoanticuerpos frente al interferón- α , ¿podría ser tratado con interferón- β ? La plasmaféresis para eliminar los autoanticuerpos podría ser otra posibilidad.

Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; eabd4570. DOI: 10.1126/science.abd4570.

Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y J et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; eabd4585. DOI: 10.1126/science.abd4585.

UN USO REGULAR DE IBPs PODRÍA INCREMENTAR EL RIESGO DE PADECER DIABETES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o prazoles -omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol- son un grupo de fármacos bien conocidos y muy ampliamente utilizados a día de hoy para el tratamiento de la úlcera péptica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico o como profilaxis de úlcera en pacientes que requieren un tratamiento continuado con antiinflamatorios no esteroideos. Tienen, pues, un rol muy importante en la práctica clínica, pero su uso a largo plazo se ha relacionado con problemas de salud como fracturas óseas e infecciones entéricas.

Además, su impacto sobre la microbiota intestinal ha planteado su posible asociación con metabolopatías como la diabetes mellitus. A este respecto la evidencia epidemiológica era escasa, pero se divulan ahora los resultados de un reciente y amplio análisis prospectivo de los datos de 204.689 participantes sin diabetes de 25 a 75 años, tomados de los Estudios sobre la Salud de las Enfermeras de EE.UU. y del Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud (iniciados entre 1975 y 1990); ambos estudios de cohortes están aún en marcha. En el momento de enrolarse en el estudio, y posteriormente cada 2 años, los participantes reportaban información relevante sobre su estado de salud, historia médica y enfermedades diagnosticadas. La diabetes tipo

² La mayoría de quienes presentaban los autoanticuerpos eran hombres (95/101), planteando la incógnita del papel de un factor genético relacionado con el cromosoma X.