

## **COVID-19: Importancia de la resistencia a la insulina en la respuesta a la terapia antiviral con interferón**

COVID-19: Importance of Insulin Resistance in the Response to Antiviral Therapy with Interferon

Eduardo Cabrera Rode<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7966-1730>

Ileana Cubas Dueñas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9850-4183>

Oscar Díaz Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3610-5731>

<sup>1</sup>Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [eduardo.cabrerarode@gmail.com](mailto:eduardo.cabrerarode@gmail.com)

Recibido: 02/05/2000

Aceptado: 17/05/2000

La prevalencia de sobrepeso y obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas y representa una importante amenaza mundial para la salud pública.<sup>(1,2)</sup> El exceso de peso corporal, según la evaluación del índice de masa corporal (IMC), aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) tipo 2, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial (HTA), asma, enfermedades del hígado y de la vesícula biliar, problemas pulmonares, enfermedad renal, osteoartritis, problemas reproductivos, ciertos tipos de cáncer, muerte prematura y la lista continúa en ascenso.<sup>(3,4,5,6,7)</sup>

El sobrepeso y la obesidad predisponen igualmente a infecciones,<sup>(8)</sup> no solo cutáneas, sino también respiratorias.<sup>(8,9)</sup> Han sido reportados como un factor de predisposición independiente para la infección pulmonar grave por el virus de la influenza A, subtipo H1N1. Más recientemente ha sido identificado como factor de riesgo clínico para desarrollar una mayor gravedad de la enfermedad

COVID-19 originada por la infección por SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia.<sup>(9)</sup> Las evidencias señalan que la obesidad, particularmente la obesidad abdominal, se asocia con el deterioro de la ventilación pulmonar, resultado de la reducción de la saturación de oxígeno de la sangre. Durante estos procesos se origina un incremento de la secreción de mediadores de inflamación, citocinas y adipocinas, que modulan la respuesta inmunitaria y conllevan a efectos deletéreos sobre el parénquima pulmonar y los bronquios.<sup>(7,9)</sup>

Estos efectos del virus sobre la inmunidad y la fisiopatología respiratoria pudieran explicar las evidencias epidemiológicas que señalan que los pacientes con la COVID-19 y un IMC igual o superior a 35 kg/m<sup>2</sup> ingresan más en las unidades de cuidados intensivos y necesitan un mayor apoyo de ventilación mecánica invasiva, independientemente del sexo, la edad y las comorbilidades asociadas como la DM y la HTA. Debido a esto, parece muy probable que la obesidad constituya un factor de riesgo independiente para complicaciones por SARS-CoV-2, y el empeoramiento de la evolución y el pronóstico de la COVID-19.<sup>(9)</sup>

Uno de los múltiples mecanismos de evasión de la respuesta inmune del virus SARS-CoV-2 es la efectiva inhibición de la expresión de interferones tipo 1 (alfa y beta). El resultado es el aumento del infiltrado de las células inflamatorias y de la expresión de citocinas y quimiocinas, así como el deterioro tisular. Estos y otros factores favorecen la evolución hacia un estado denominado por algunos autores como hiperinflamación e, igualmente, la evolución hacia la tormenta de citocinas. Estos mecanismos sustentan la racionalidad de utilizar terapias con interferones recombinantes en estos pacientes.<sup>(10)</sup>

La experiencia en el tratamiento de infecciones virales de curso crónico como la hepatitis C, la hepatitis B y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con interferones ha demostrado una fuerte asociación entre la presencia de resistencia a la insulina (RI) y la baja respuesta antiviral durante la terapia con interferones recombinantes alfa-2a y alfa-2b, lo que refleja el importante papel que juegan los factores metabólicos en la cinética viral durante el tratamiento con interferón. Los investigadores sugirieron que la presencia de RI podría permitir predecir el resultado del tratamiento y determinar los regímenes de la terapia.<sup>(11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21)</sup>

Respecto al curso clínico de los pacientes con COVID-19, cabría preguntarse si acaso la obesidad y el sobrepeso entorpecen la evolución y el pronóstico, debido, justamente, a una condición subyacente: la resistencia insulínica. Independientemente de que no todas las personas obesas

tienen RI, ni llegan a desarrollar DM tipo 2,<sup>(22,23,24)</sup> un porcentaje importante de los sujetos con exceso de peso corporal y, sobre todo aquellos con obesidad abdominal, sí la presentan.<sup>(23)</sup>

En el manejo de la COVID-19 el uso de interferón recombinante ha sido parte de las estrategias de tratamiento más utilizadas internacionalmente<sup>(25)</sup> y por nuestro propio país, tal y como han divulgado ampliamente los medios oficiales nacionales. A pesar de la gran cantidad de literatura científica que genera esta pandemia, la literatura revisada no muestra información sobre la asociación entre la presencia de RI y la respuesta antiviral durante la terapia con interferón alfa-2b en estos sujetos. Podríamos ampliar nuestra interrogante preguntándonos si acaso la severidad de la COVID-19 en los sujetos con obesidad se deba a que algunas de las personas obesas presentan RI y, por lo tanto, pudieran mostrar una baja respuesta a la terapia antiviral con interferón alfa-2b, entorpeciendo el curso y el pronóstico de la enfermedad. ¿Será útil en los individuos con RI, combinar la terapia antiviral con biguanidas del tipo metformina, modificar los esquemas de interferón o combinar con otros inmunomoduladores como el Itolizumab?<sup>(26)</sup>

Frente a todas estas interrogantes, los autores de este comentario proponen analizar la presencia de RI determinando HOMA-IR o algún indicador indirecto más operativo, como el índice triglicéridos-glucosa (TyG). Podríamos discriminar si las diferencias entre los pacientes que responden bien o mal al tratamiento con interferón alfa-2b se debe a la existencia o no de RI y estratificar, según estos hallazgos, los tipos de tratamientos.

## Referencias bibliográficas

1. Würtz P, Wang Q, Kangas AJ, Richmond RC, Skarp J, Tiainen M, *et al.* Metabolic signatures of adiposity in young adults: Mendelian randomization analysis and effects of weight change. *PLoS Med.* 2014;11(12): e1001765. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001765](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001765)
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6-10.
3. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
4. Global burden of metabolic risk factors for chronic diseases collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB *et al.* Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a

pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)61836-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61836-X)

5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, *et al*: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. DOI: [10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee)

6. Burgio E, Lopomo A, Migliore L. Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics. *Mol Biol Rep*. 2015;42:799-818.

7. Adolfi C, Fisichella PM. Epidemiology of obesity and associated comorbidities. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):919-24.

8. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masiedi M. Association of childhood obesity and the immune system: A systematic review of reviews. *Child Obes*. 2017;13(4): 332-46.

9. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamet A, *et al*. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020 [acceso: 09/04/2020]. 28:1195-9 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.22831>

10. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*. 2020;215:108448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>

11. Bain VG, Kaita KD, Marotta P, Yoshida EM, Swain MG, Bailey RJ, *et al*. Safety and antiviral activity of albinterferon alfa-2b dosed every four weeks in genotype 2/3 chronic hepatitis C patients. *Clin Gastro Hep*. 2008;6:701-6.

12. Grasso A, Malfatti F, De Leo P, Martines H, Fabris P, Toscanini F, *et al*. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2009;51:984-90.

13. Ryan P, Resino S, Miralles P, Cosin J, Lopez JC, Moreno S, *et al*. Insulin resistance impairs response to interferon plus ribavirin in patients coinfectd with HIV and Hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:176-81.

14. Khattab M, Eslam M, Sharwae MA, Shatat M, Ali A, Hamdy L. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon /ribavirin combination tholerapy in hepatitis C genotype 4 patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1970-7.
15. Vachon MLC, Factor SH, Branch AD, Fiel MI, Rodríguez-Torres M, Brau N, *et al*. Insulin resistance predicts retreatment failure in an efficacy study of peginterferon- $\alpha$ -2a and ribavirin in HIV/HCV coinfectd patients. *J Hepatol*. 2011;54(1): 41-7.
16. Del Campo JA, Aparcero R, Romero-Gomez M. Insulin resistance and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C: Mechanisms and Management. *Dig Dis*. 2010;28:285-93.
17. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khatta MA, *et al*. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:297-305.
18. Hee Jae J, Young Seok K, Sang Gyune K, Yun Nah L, Soung Won J, Jae Young J, *et al*. The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2014;20:38-46.
19. Wang X, Zhao YR, Liu HL, Ma XH, Zhan Y, Yi RT. Insulin resistance predicts virological response to interferon- $\alpha$  in chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterology*. 2016,50(6):506-12.
20. Sreejjth Vasudevan S, Amit Kavimandan NK, Baibaswata Nayak BT, Prasenjit D, Siddhartha Datta G, Subrat Kumar P. Demographic profile, host, disease & viral predictive factors of response in patients with chronic hepatitis C virus infection at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res*. 2016;143(3): 331-40.
21. Todorovska B, Joksimovic N, Caloska-Ivanova V, Dimitrova-Genadieva M, Trajkovska M, Curakova E, *et al*. Factors that influence the virological response in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferón and ribavirin. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2017;38(1):25-33.
22. Perich Amador P, González Suárez RM, Valdés Ramos E, Arranz Calzado MC. Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada: Seguimiento de 18 años. *Rev Cubana Endocrinol*. 2002 [acceso: 16/05/2020]; 13(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532002000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000200002&lng=es)
23. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:581-601.

24. Cabrera Rode E, Rodríguez Camerón V, Rodríguez J, Cubas Dueñas I, Álvarez Álvarez A, Arnold Domínguez Y, *et al.* Evaluación de tres metodologías para la predicción del riesgo de alteraciones del metabolismo de la glucosa en sujetos con sobrepeso y obesidad. Rev Cubana Endocrinol. 2017 [acceso: 16/05/2020]; 28(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532017000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532017000200003&lng=es)
25. Chan KV, Wong VT, Tang SCV. 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. Am. J. Chin. Med. 2020;48:737-62.
26. Prada DM, Rosabal N, Molinero C, Gómez JA, Hernández IM, López AM, *et al.* Artritis Reumatoide: beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itolizumab. (T1h mAB), 2 años después de recibir tratamiento. Revista Cubana de Reumatología 2011 [acceso: 16/05/2020]; 13(17). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/30>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Eduardo Cabrera Rode*: concibió la idea, organizó la información, redacción y revisión final del manuscrito.

*Ileana Cubas Dueñas*: participó en la escritura y revisión crítica del manuscrito.

*Oscar Díaz Díaz*: participó en la escritura y revisión crítica del manuscrito.