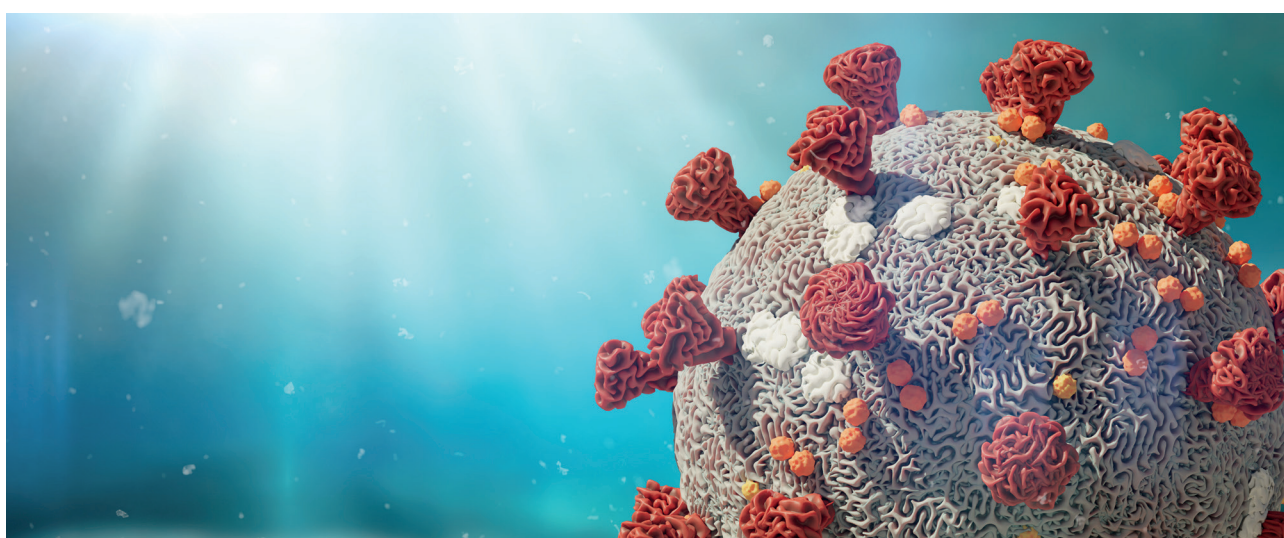


## Observamos la COVID-19 desde un ángulo inmunitario Posibles dianas de prevención y terapéuticas

**Dra. Lourdes Reig**



Aunque actualmente no se dispone de un tratamiento altamente específico para la COVID-19, las múltiples investigaciones actuales están revisando continuamente distintos tratamientos que ayuden a hacer frente a la situación que estamos viviendo. Las principales estrategias siguen siendo aquellas destinadas a aliviar los síntomas de los pacientes, y entre ellas, muchas se centran en la reutilización de algunos fármacos que por su mecanismo de acción o sustancias utilizadas buscan actuar a algún nivel de la patología, todo ello en combinación con otros elementos que ayuden a mantener y/o equilibrar el sistema inmune. Es por ello que hoy es necesario poder trabajar con las herramientas de las que disponemos, y esto requiere conocimientos y revisiones bibliográficas continuas.

Así pues, el objetivo de esta revisión es compartir algunas de las publicaciones actuales sobre los mecanismos que emplea el virus para infectar y producir patología (vía de entrada, órganos diana, replicación...), y algunos estudios que hoy proponen vías para actuar farmacológicamente a distintos niveles. Cada referencia dispone de un enlace directo al documento original donde se trata el tema en detalle.

1. Contacto con el virus SARS-CoV-2
2. Transporte nasofaríngeo viral del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19
3. Tormenta de citoquinas

## 1. Contacto con el virus SARS-CoV-2

Según varios estudios, los coronavirus endémicos humanos (HCoV) pueden persistir en superficies inanimadas como el metal, vidrio o plástico hasta 9 días, pero se puede inactivar eficientemente en 1 minuto mediante procedimientos de desinfección de superficie con:

- Etanol al 62-71% (ej. Etanol 70% en casos de HCoV-229E\* o CCV\*\*)
- Peróxido de hidrógeno al 0.5%
- Hipoclorito de sodio al 0.1% (Hipoclorito de Sodio 0.1–0.5% - HCoV-229E, SARS-CoV\*\*\*)

También se ha observado la utilidad de Povidona-yodada 10% (1% yodo) en casos de HCoV-229E y de Isopropanol 50% o Sodium chlorite 0.23% en casos de CCV.

\* HCoV-229E - Human coronavirus 229E

\*\* CCV - Canine coronavirus

\*\*\* SARS-CoV - Severe acute respiratory syndrome coronavirus

- Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. [Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents](#). J Hosp Infect. 2020 Mar;104(3):246-251.
- Ministry of Public Health. Guidance for environmental cleaning in non healthcare facilities in relation to COVID-19. Strategic Planning and Performance Departement – COVID-19. Disponible en: [<https://www.moph.gov.qa/english/Documents/english/20.pdf>]

## 2. Transporte nasofaríngeo viral del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19

Se conoce que el SARS-CoV-2 usa el receptor ACE2 como principal vía de entrada en la célula huésped (Hoffman, *et al.* 2020). Paralelamente, se ha visto que el pH elevado en el endosoma celular evita que las partículas virales (como el SARS-CoV y el SARS-CoV-2) utilicen esta vía para su entrada en la célula (Vincent, M.J., *et al.* 2005). En relación con este mecanismo, algunos estudios proponen la utilización de hidroxiclороquina ya que su acumulación en orgánulos humanos eleva el pH de éstos, disminuyendo así la capacidad del receptor ACE2 de interactuar con las proteínas del virus SARS-CoV (Fox, R.I. 1993 & Wang, M., *et al.* 2020). Algunos estudios detallan, incluso, que la hidroxiclороquina es eficaz para eliminar el transporte nasofaríngeo viral del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 en solo tres a seis días, en la mayoría de los pacientes (Gautret, P., *et al.* 2020).

De las observaciones anteriores, también se podría esperar que el virus pueda inhibirse si disminuimos la expresión de ACE2. Diferentes revisiones de la literatura científica muestran que agentes como la azatioprina disminuyen la expresión de ACE2. Igualmente, un serie de compuestos, biológicos y utilizados por ejemplo en medicina tradicional china, entre los cuales, Andrographis, Urtica, Sambucus, Astragalus, ácido valproico, butirato y epoxomicina representan estrategias significativas y posibles para las terapias anti-2019-nCoV (Qinghua, C., *et al.* 2020).

- Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. [Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial](#). JAMA. 314(19):2034-2044.
- Colson, P., Rolain, J.M., Raoult, D. [Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2](#). Int J Antimicrob Agents. 2020, Article 105923.
- Colson, P., Rolain, J.M., Lagier, J.C., Brouqui, P., Raoult, D. [Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19](#). International Journal of Antimicrobial Agents. 2020, 105932.
- Gao J., Tian Z., Yang X.. [Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies](#). Biosci Trends. 2020;14(1):72-73

- Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, M. et al. [Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial](#). International Journal of Antimicrobial Agents. 2020, 105949
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. et al. [SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor](#). Cell. 2020. 181: 1–10.
- Liu, Jia; Cao, Ruiyuan; Xu, Mingyue; Wang, Xi; Zhang, Huanyu; Hu, Hengrui; Li, Yufeng; Hu, Zhihong et al. [Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro](#). Cell Discovery 2020. 6 (1): 1-4.
- Qinghua, C., Chuanbo H., Xiangwen, J., et al. [Possible Inhibitors of ACE2, the Receptor of 2019-nCoV](#). Preprints 2020, 2020020047.
- Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B.R., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Seidah, N.G., Nichol, S.T. [Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread](#). Virol J. 2005. 2:69.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., et al. [Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus \(2019-nCoV\) in vitro](#). Cell Res. 2020. 30(3):269-271.
- Xueting, Y. et al. [In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 \(SARS-CoV-2\)](#). Clinical Infectious Diseases. 2020. ciaa237

### 3. Tormenta de citoquinas

Los predictores de mortalidad de un reciente estudio retrospectivo y multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, sugieren que la mortalidad podría deberse a hiperinflamación viral (Ruan, Q. *et al.* 2020). Ahora bien, es probable que estas variaciones en la respuesta del huésped sean complejas y controladas por los determinantes genéticos del huésped y el patógeno, así como por la memoria inmune de cada individuo (Tisoncik, J.R., *et al.* 2012).

Diversos estudios caracterizan el perfil de citoquinas asociado con la gravedad de la enfermedad de COVID-19. En general, el aumento de los niveles de citoquinas como la IL-6, IL-10 y TNF $\alpha$ , linfopenia (en las células TCD4+ y CD8+) y la disminución de la expresión de IFN- $\gamma$  en las células TCD4+, entre otros, se asocian con COVID-19 grave (Pedersen, S.F., *et al.* 2020 & Huang, C., *et al.* 2020). Cuando el virus causante de la COVID-19 infecta el tracto respiratorio superior e inferior, se une a receptores de tipo Toll (del inglés, Toll-like receptors), provocando la activación del inflammasoma y la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$  y la IL-6. La IL-1 $\beta$  es un mediador de la inflamación pulmonar, causando fiebre y fibrosis. Se ha demostrado que la supresión de los miembros proinflamatorios de la familia de IL-1 e IL-6 tiene un efecto terapéutico en muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones virales. Asimismo, citoquinas como la IL-37, tienen la capacidad de suprimir la respuesta inmune innata, inhibir las MHC clase II y la inflamación al suprimir IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF y CCL2, pudiendo proporcionar una nueva estrategia relevante (Conti, P., *et al.* 2020).

Por otro lado, la hidroxycloroquina comentada en el punto anterior posee un potencial antiinflamatorio pues, al elevar el pH de los endosomas, inhibe el procesamiento de antígenos y la presentación de antígenos de la célula, reduciendo la respuesta inflamatoria y la liberación de citoquinas como la interleucina-1(IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) (Fox, R.I. 1993).

También, aunque no hay evidencia de que prevenga el coronavirus, se ha visto que la N-acetilcisteína (NAC), inhibe tanto la replicación H5N1 como la producción inducida por H5N1 de moléculas proinflamatorias (ej. IL6, CCL5, CXCL8 y CXCL10) en células epiteliales pulmonares (Geiler, J., *et al.* 2010 & De Flora, S. *et al.* 1997).

Otros enfoques experimentales, con antioxidantes o agentes antiinflamatorios han mostrado cierto éxito cuando se usan con otros agentes para alterar la respuesta inmune del cuerpo (Liu, Q., *et al.* 2016)

Tanto las infecciones crónicas como las agudas provocan la inducción de tormentas de citoquinas. El enfoque de una terapia combinada, que incluya compuestos antivirales (y antimicrobianos, según necesidad) junto a estrategias de inmunoterapia, puede ser la estrategia más favorable (D'Elia, R.V. *et al.* 2013).

- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., et al. [Induction of pro-inflammatory cytokines \(IL-1 and IL-6\) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies](#). *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2020. 34(2).
- D'Elia, R.V.; Harrison, K. et al. [Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit](#). *Clin. Vaccine Immunol.* 2013. 20(3), 319–327.
- De Flora, S., Grassi, C., Carati, L. [Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment](#). *Eur Respir J.* 1997 Jul;10(7):1535-41.
- Fox, R.I. [Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug](#). *Semin Arthritis Rheum.* 1993. 23(2 Suppl 1):82-91.
- Geiler, J., Michaelis, M., Naczki, P., Leutz, A., Langer, K., Doerr, H.W. [N-acetyl-L-cysteine \(NAC\) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus](#). *Biochem Pharmacol.* 2010. 79:413–420.
- Huang, C., Wang, Y., et al. [Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China](#). *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Liu, Q., Zhou, Y.H., Yang, Z.Q. [The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy](#). *Cell Mol. Immunol.* 2016. 13(1), 3–10.
- Pedersen, S.F., Ho, Y.C. [SARS-CoV-2: A Storm is Raging](#). *J Clin Invest.* 2020 Mar 27. pii: 137647.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. [Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China](#). *Intensive Care Med.* 2020. 1–3.
- Tisoncik, J.R., Korth, M.J., Simmons, C.P., Farrar, J., Martin, T.R., Katze, M.G. [Into the eye of the cytokine storm](#). *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012. 76(1).

*Nota: Las informaciones recopiladas en estas páginas proceden de publicaciones compartidas en las últimas semanas en los medios y revistas científicas. Se trata de estudios científicos y conocimientos, que siguen a día de hoy evolucionando y que deben entenderse como elementos que nos ayudan a comprender y aprender sobre esta nueva infección y sus características, y que por su rapidez e urgencia, no pueden reconocerse aún como recomendaciones clínicas validadas.*

### Otra bibliografía sobre la enfermedad por Coronavirus

- Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. [A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster](#). *Lancet* 2020. S0140-6736(20) 30154-9.
- Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. [Bat Coronaviruses in China](#). *Viruses.* 2019 Mar 2;11(3):210.
- Guo et al. [The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) outbreak – an update on the status](#). *Military Medical Research* (2020) 7:11.
- Organización Mundial de la Salud. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 6, World Health Organization 2020. Disponible a través de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Velavan T, Meyer C. [The COVID-19 epidemic](#). *Tropical Medicine & International Health* 2020. 25 (3): 278-280.