

A propósito de un caso: uso de la silimarina/silibinina como análogo molecular del remdesivir para el tratamiento de pacientes diagnosticados de COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda leve o moderado. Reporte de caso.

Revista
Científica



Purpose of a case: use of silymarin / silibinin as a molecular analogue of remdesivir for the treatment of patients diagnosed of COVID-19 with acute mild or moderate respiratory difficulty syndrome. Case report.

Falconi García, Mauro Antonio; Guevara Betancur, Juan Esteban

Mauro Antonio Falconi García

m.antoniofalconi@gmail.com

Centro de Atención ambulatorio El Batán IESS, Quito, Ecuador, Ecuador

Juan Esteban Guevara Betancur

juanestebanguavevara23@gmail.com

Centro de Atención ambulatorio El Batán IESS, Quito, Ecuador, Ecuador

Revista Científica

Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala

ISSN-e: 2224-5545

Periodicidad: Semestral

vol. 30, núm. 2, 2022

almadariaga1@gmail.com

Recepción: 14 Julio 2022

Aprobación: 11 Agosto 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/50/502701020/>

DOI: <https://doi.org/1054495/Rev.Cientifica.v30i2.286>

a. Los autores/as conservan los derechos de autor y ceden a la revista el derecho de la primera publicación, con el trabajo registrado con la licencia de atribución de Creative Commons 4.0, que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo y a la primera publicación en esta revista. b. Los autores/as pueden realizar otros acuerdos contractuales independientes y adicionales para la distribución no exclusiva de la versión del artículo publicado en esta revista (p. ej., incluirlo en un repositorio institucional o publicarlo en un libro) siempre que indiquen claramente que el trabajo se publicó por primera vez en esta revista. c. Se permite y recomienda a los autores/as a compartir su trabajo en línea (por ejemplo: en repositorios institucionales o páginas web personales) antes y durante el proceso de envío del manuscrito, ya que puede conducir a intercambios productivos, a una mayor y más rápida citación del trabajo publicado.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Resumen: La enfermedad respiratoria causada por el SARS-CoV2 es una enfermedad de origen viral infectocontagiosa que afecta a nuestra población en especial adultos mayores y adultos jóvenes en todo el mundo. Una de las principales causas de esta patología es la limitada capacidad de inmunización a nivel global en especial en países en desarrollo para combatir los brotes de esta enfermedad. Se desarrolla en fases de sintomatología respiratoria muy característica lo cual puede orientar para un diagnóstico temprano, de lo contrario puede requerir hospitalización para tratamiento; a nivel mundial y local se han intentado diferentes terapéuticas sin éxito completo. El diagnóstico presuntivo es clínico y el confirmatorio por medio de hisopados nasofaríngeos, que aíslan virus beta, coronavirus SARS-CoV-2, nombre emitido por la Organización Mundial de la Salud, quien declaró la pandemia para esta enfermedad en particular. Se presenta un caso de paciente con la enfermedad producida por el virus en mención que acude a nuestra casa de salud, por no acceder a una unidad hospitalaria de mayor complejidad, por la saturación hospitalaria, con un síndrome respiratorio leve a moderado, en vista de la imposibilidad de acceder a otros tratamientos iniciamos la administración de silimarina/silibinina en dosis diarias dos veces por día. Con el fin de que el tratamiento probado con diferentes moléculas sea común denominador del mismo que se basa en el atacar la cascada de citocinas inflamatorias derivadas por la activación del receptor STAT3 y la modulación del IFG tipo 1; con corticoterapia principalmente dexametasona, o metilprednisolona, y moléculas como Remdesivir, Sofosbuvir y Ribavirin, las cuales continúan en foco de discusión por lo que se evalúan tratamientos opcionales para combatir los efectos de esta enfermedad. La incidencia de esta enfermedad es global, mostrándose más alta en países subdesarrollados los cuales no cuentan con un apropiado programa de inmunización.

Palabras clave: SARS-COV2, COVID 19. Tratamiento opcional.

Abstract: The respiratory disease caused by SARS-CoV2 is an infectious-contagious viral disease that affects our population, especially older adults and young adults throughout the world. One of the main causes of this pathology is the limited immunization capacity at a global level, especially in developing countries, to combat outbreaks of this disease. It develops in phases of very characteristic respiratory symptoms, which can guide an early diagnosis. Otherwise it may require hospitalization for treatment; At a global and local level, different therapies have been tried without success. Presumptive diagnosis is clinical and confirmatory through nasopharyngeal swabs, which isolates the beta virus, SARS-CoV-2 coronavirus, a name issued by the World Health Organization, which declared the pandemic for this disease in particular. A case of a patient with the disease caused by the virus in question is presented who comes to our health home, for not accessing a more complex hospital unit, due to hospital saturation, with a mild to a moderate respiratory syndrome, in view of the impossibility of accessing other treatments, we started the administration of silymarin/silibinin in daily doses twice a day. In order for the treatment tested with different molecules to have a common denominator, which is based on attacking the cascade of inflammatory cytokines derived from the activation of the STAT3 receptor and the modulation of type 1 IFG; corticotherapy mainly dexamethasone, or methylprednisolone, and molecules such as Remdesivir, Sofosbuvir and Ribavirin, which continue to be the focus of discussion, so optional treatments are being evaluated to combat the effects of this disease. The incidence of this disease is global, higher in underdeveloped countries that do not have an appropriate immunization program.

Keywords: SARS-COV2, COVID 19. Optional treatment.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como emergencia sanitaria de importancia internacional (World Health Organization [WHO], 2019). El agente causante del brote de COVID-19 es el coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), un nuevo RNA beta coronavirus (Lu et al., 2020).

Todavía no hay medicamentos antivirales disponibles con eficacia probada para el SARS-CoV-2 para prevenir con éxito la progresión del Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducido por el SARS-CoV-2, una de las principales causas de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo. De la experiencia clínica temprana, aprendimos que la gran mayoría de los pacientes con COVID-19 (> 90 %) recibió un diagnóstico de neumonía durante el ingreso hospitalario, seguido de SDRA en los casos más graves (Guan et al., 2019). La mayoría de los pacientes diagnosticados presentan linfocitopenia periférica, trombocitopenia, y leucopenia. Los pacientes con enfermedad grave también tenían niveles elevados de proteína C reactiva en suero y, con menos frecuencia, niveles aumentados de transaminasas hepáticas. Los análisis de laboratorio que se han realizado sugirieron que los marcadores inflamatorios circulatorios, incluida la interleucina 6 (IL-6) la ferritina y el dímero D estaban estrechamente relacionados con el SDRA grave causado por COVID-19. De hecho, su detección con parámetros elevados tuvo la mayor especificidad y sensibilidad para

la predicción temprana de la gravedad en los pacientes (Gao, Li et al., 2020). Estos hallazgos iniciales fueron consistentes con un escenario clínico en el que la presencia de elevación de citoquinas en sangre (síndrome de tormenta de citoquinas) STC y la linfopenia tienen un papel causal principal durante la transición desde los primeros síntomas de COVID-19 hasta la sepsis viral y la lesión pulmonar inducida por inflamación, en última instancia hasta neumonitis, SDRA, insuficiencia respiratoria/multiorgánica, shock y potencialmente la muerte.

Se ha confirmado que un subgrupo de pacientes con SDRA grave presenta aumento de sus citoquinas de 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad (Chen et al., 2020; Pedersen & Ho, 2020).

La desregulación inmunológica, con un nivel de viremia máxima, parece ser uno de los principales mecanismos a través del cual el SARS-CoV-2 impulsa una respuesta inmune innata insuficiente de interferón de tipo I (IFN), posteriormente se acompaña de secreción aberrante de citoquinas proinflamatorias de macrófagos alveolares que en última instancia, causa daño pulmonar y reduce la supervivencia.

El tocilizumab dirigido a IL-6, anticuerpos monoclonales y el baricitinib para el bloqueo no selectivo de citoquinas proinflamatorias están en ensayos clínicos en curso destinado a reducir el STC impulsado por el SARS-CoV-2 (Zhang, Wu et al., 2020), reducir la inflamación pulmonar y disminuir la mortalidad (Praveen et al., 2020).

Un enfoque terapéutico óptimo para manejar COVID-19 implicaría un fármaco capaz de prevenir el STC que amortigüe la inmunidad adaptativa contra el SARS-CoV-2 mientras que al mismo tiempo se dirige directamente a la maquinaria molecular clave que impulsa el ciclo de vida del virus. Aquí se propone que la silibinina: el principal componente bioactivo del extracto de silimarina obtenido de las semillas de *Silybum marianum* (Kim et al., 2003; Hackett et al., 2013) podría cumplir tales requisitos al reducir el transductor de señal y activador de la transcripción 3, también conocido como STAT3, (factor de transcripción codificado en humanos por el gen STAT3), relacionada con la inflamación pulmonar y sistémica en el huésped infectado y que se dirige directamente a la replicación del virus.

Las enfermedades respiratorias es uno de los motivos de consulta más frecuentes en el servicio de emergencia en el Hospital del Día del Batán IESS, Quito, tanto pacientes pediátricos y adultos ambulatorios acuden presentando síntomas respiratorios, una de ellas es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) una enfermedad altamente prevalente causada por el SARS-CoV-2 declarada pandemia por la OMS a comienzos del año 2020 que si no es tratada oportunamente puede conllevar aumentos de mortalidad; su diagnóstico es en base a una apropiada anamnesis, características muy propias de la patología en el examen físico y un hisopado nasofaríngeo adecuadamente realizado para confirmación diagnóstica, el tratamiento terapéutico (siendo sintomatológico y soporte respiratorio) se da en base a la gravedad del paciente, a veces el diagnóstico erróneo de esta patología más el tratamiento inoportuno dado por una falla en una correcta valoración del paciente conlleva problemas en nuestro sistema de salud como falta de respuesta a tratamiento prescrito y aumento del índice de morbi-mortalidad.

En el Ecuador en páginas de búsqueda electrónicas sobre artículos médicos de este tratamiento no se registran estudios publicados como referencia para la investigación de esta terapéutica, por lo que este estudio lo que intenta es profundizar más a fondo en el tema e interesar al lector. El uso de una buena anamnesis junto con el examen físico y de un hisopado nasofaríngeo permite un diagnóstico más certero, para un tratamiento apropiado evitando complicaciones del árbol respiratorio y mejorando la calidad de vida y la supervivencia de nuestros pacientes.

El artículo proporcionará información para conocer más de opción terapéutica propuesta en este estudio. Se proporciona a los profesionales de la salud una opción terapéutica que podrían disminuir los efectos inflamatorios dañinos causada por el SARS COV 2 que desarrollan SDRA leve, moderado o grave. Informando sobre un caso clínico de diagnóstico confirmado de COVID-19 que aconteció en nuestra área de emergencia y dar referencia del caso para el personal de salud interesado. Se estudiarán más a fondo los beneficios de la silimarina en pacientes diagnosticados de COVID-19 con criterios de hospitalización

cursando una SDRA leve, moderado o grave. Se propone un tratamiento opcional para el paciente con SARS-CoV-2 con su respectivo consentimiento. Finalmente describiremos las características terapéuticas de la silimarina/silibinina, para iniciar una investigación con casos control y doble ciego aleatorizada en un futuro próximo

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino 62 años de edad, nacido y residente en Quito, vive con su esposa esquema de inmunización completa para la edad, antecedentes personales: diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento de metformina 850 mg, hipotiroidismo con levotiroxina 0.75 ug, hipertensión arterial con tratamiento de Candesartán 8 mg, hiperplasia prostática benigna en tratamiento con dutasterida/hidrocloruro de tamsulosina 0.5mg/0.4 mg, no refiere antecedentes psicológicos ni genéticos de importancia; no reporta alergias a medicamentos o algún tipo de alimento, fumador hasta hace 8 años (2 cigarrillos al día).

Motivo de consulta: disnea de medianos esfuerzos con tos y flema; desde hace 9 días, y hace 2 días la sintomatología se intensifica hasta llegar a la dificultad respiratoria.

Acude al servicio de emergencia de nuestra unidad del IESS, y en el triage se aprecia temperatura de 36.8 °C, presión arterial 144/71 mm Hg, frecuencia cardiaca: 102 por min, frecuencia respiratoria 28 por min y su saturación al aire ambiente oscila entre 86 y 88 %, no agusia no anosmia. Examen físico: ruidos cardiacos rítmicos sin soplos a la auscultación, tórax simétrico sin evidencia de distrés respiratorio, crepitantes bilaterales basales.

Se administra sostén de oxígeno con mascarilla cerrada a 8 litros por min, logrando una saturación por encima del 90 %.

Se realiza ingreso a observación para exámenes complementarios: en los hallazgos de laboratorio importantes se aprecia en su biometría hemática neutrofilia y linfopenia sin leucocitosis, dímero D, en parámetros normales y química sanguínea sin alteración de importancia, en la radiografía de tórax el imagenólogo reporta signos sugestivos de infiltrado alveolar a nivel del lóbulo inferior de forma bilateral, asociado a infiltrado intersticial reticular.

Se prescribe doble esquema de antibioticoterapia a base de aminopenicilina por 14 días y macrólidos por 7 días pulsos de corticoides a base de metilprednisolona por 3 días y con corticoides a base de dexametasona, se inició anticoagulantes de bajo peso molecular a dosis profiláctica.

Al tercer día de hospitalización se evidencia leucocitosis de 25,000 glóbulos/mm³, sin mejoría clínica evidente, por lo que previa autorización del paciente y colaboración de familiares se decide iniciar silimarina (KUFER Q) 2 tabletas al día una en la mañana y otra en la noche, sin suspender la terapéutica a base de corticoides y anticoagulación.

Al cabo de 72 h paciente mejora notablemente tanto en sus resultados de laboratorio como en su requerimiento de oxígeno, pasando de 8 litros a 1 litro por, al cumplir su sexto día de ingreso.

Al día 4 de hospitalización se obtuvo el resultado de hisopado nasofaríngeo positivo para COVID-19.

Es dado de alta luego de 11 días de hospitalización refiriendo una mejoría clínica; sin fiebre 90/60 mm Hg de presión arterial, frecuencia cardiaca de 78 por minuto, frecuencia respiratoria de 19 por minuto, saturación al aire ambiente de 92 %.

Sus exámenes de laboratorio dentro de los hallazgos importantes persisten sin linfopenia con leve neutrofilia, pero en menor cuantía.

No hubo efectos adversos en el paciente reportados.

Desde la perspectiva del paciente se sintió peor desde el segundo día de hospitalización mucho decaimiento y malestar general, sin embargo, desde el 5to a 6to día empezó a mejorar su vitalidad al igual que su apetito y su tolerancia a los movimientos que le hacían agotarse.

El paciente dio su consentimiento verbal y escrito antes de la administración del tratamiento terapéutico opcional (silimarina), se le explicó claramente que todavía no esta comprobada su eficacia pero que tenía un fuerte respaldo teórico, el paciente accedió.

DISCUSIÓN

Descrito originalmente como un remedio para las mordeduras de serpientes venenosas hace más de 2,000 años, el uso de nutraceuticos que contienen silimarina para tratar la toxicidad hepática (p. ej., alcohólicos y no alcohólicos) enfermedad hepática, daño hepático inducido por fármacos, cirrosis, intoxicación por hongos y hepatitis viral ha sido bien documentado durante los últimos 40 años (Abenavoli et al., 2018; Rho et al., 2010).

Desde 2013, ha habido una creciente comprensión (molecular) y evaluación (clínica) de la capacidad de la silibinina para inhibir el crecimiento celular de células cancerosas cultivadas y xenoinjertos tumorales, para mejorar la eficacia de otros agentes anticancerígenos, para reducir la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer y para prevenir y superar la aparición de medicamentos contra el cáncer (Rho, 2010; Bosch-Barrera et al., 2017).

Cuando se utiliza con formulaciones nutraceuticas más biodisponibles (Pérez-Sánchez et al., 2019), la silibinina demostró ser exitosa en el cáncer sistémico avanzado, una actividad terapéutica que fue particularmente notable en el sistema nervioso central, donde proporcionó un beneficio de supervivencia de más de cuatro veces en los pacientes con metástasis cerebrales establecidas (Priego et al., 2018).

Es importante destacar que la revolucionaria actividad clínica de la silibinina estuvo acompañada de baja toxicidad y efectos secundarios reversibles, y fue compatible con la atención estándar en pacientes oncológicos (Bijak, M. 2017).

Investigaciones sobre los mecanismos moleculares implicados en la acción antioxidante, inmunomoduladora, las actividades antifibróticas, anticancerígenas y antivirales de la silibinina han sugerido constantemente su capacidad para funcionar como un modulador descendente natural del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT3) (Agarwal et al., 2007; Zheng et al., 2018).

Utilizando enfoques computacionales y experimentales, se delinearón recientemente las bases moleculares de la interacción silibinina-STAT3. La silibinina actúa sinérgicamente contra STAT3, funciona bloqueando directamente el dominio STAT3 Src homology-2 (SH2), que es crucial tanto para STAT3, la fosfoactivación y translocación nuclear, y dirigirse directamente también a la unión del dominio ADN STAT3 (DBD) para prevenir la actividad transcripcional de STAT3 independientemente de su activación / y estado de dimerización (Verdura et al., 2018).

La silibinina tiene múltiples facetas e impide la activación, dimerización, translocación nuclear, unión de ADN y actividad transcripcional de STAT3, evitando así tanto la dificultad intrínseca de interrumpir eficazmente las interacciones proteína-proteína en una gran superficie, como las que involucran dimerización de STAT3 mediada por SH2 y la naturaleza no farmacológica previamente pensada de STAT3 DBD (Verdura et al., 2018).

El comportamiento único de la silibinina como inhibidor del factor de transcripción bimodal SH2 y DBD-STAT3 *in vitro*, *in situ* e *in vivo* (Priego et al., 2018; Verdura et al., 2018) explica en gran medida su capacidad para prevenir completamente la hiperactivación de STAT3 impuesto por la producción excesiva de IL-6, un factor clave de la inflamación desregulada en pacientes que padecen COVID-19 grave.

Los primeros estudios en modelos de lesión pulmonar sugirieron que la activación de STAT3 juega un papel central durante la respuesta inflamatoria pulmonar aguda al daño del tejido pulmonar dependiente de macrófagos y neutrófilos (Verdura et al., 2018; Gao & Ward, 2007).

El aumento de la muerte de las células epiteliales alveolares y el STAT3 fosforilado fueron comunes rasgos fenotípicos en pacientes con SDRA, lo que sugiere la viabilidad de apuntar a STAT3 para modular respuestas

inflamatorias pulmonares. En apoyo de esta noción, la atenuación de la señalización STAT3 suprimió la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias en macrófagos y células de la inflamación en varios modelos preclínicos y clínicos, que incluyen hiperoxia y lesión pulmonar aguda inducida por sepsis, además promueve la reparación pulmonar (Carneseccchi et al., 2014; Zhang, Luo et al., 2019).

Aunque es escasa, la evidencia del virus SARS-CoV relacionado filogenéticamente sugirió que STAT3 podría operar como mediador de señalización clave del vínculo entre la replicación del virus y las respuestas fibróticas pulmonares (Li et al., 2016).

La silibinina tiene una capacidad terapéutica probada para proteger los tejidos dañados regulando la intensidad de las células encargadas de establecer un programa de reparación (por ejemplo, macrófagos, células T y astrocitos).

El pretratamiento con silibinina en ratones inhibe significativamente el reclutamiento de las vías respiratorias inducido por células inflamatorias (macrófagos, células T y neutrófilos), así como la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF), protegiendo así la lesión pulmonar (Zhang, Wang et al., 2017; Tian et al., 2017).

En un modelo de ratón de radioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón, que imita parcialmente la fase tardía de la inflamación y fibrosis pulmonar en etapa terminal relacionada con SDRA en COVID-19 grave, la silibinina reduce la infiltración de células inflamatorias en el tracto respiratorio, para atacar la inflamación, disminuir la fibrosis y aumentar la supervivencia (Son et al., 2015).

La eficacia de la silibinina en los tumores pulmonares localizados implica la inhibición de la producción y secreción de citoquinas de tumores asociados a macrófagos de una manera relacionada con STAT3 (Tyagi et al., 2009).

Los primeros modelos de ratón infectados por SARS-CoV predijeron que, en pacientes infectados con patógenos de tipo coronavirus y tal vez otros virus respiratorios, la cinética rápida de la replicación viral acompañada por la señalización retardada de IFN-I conduciría a la acumulación patógena de monocitos-macrófagos, lo que resulta en niveles elevados de citoquinas/quimiocinas pulmonares y respuestas deterioradas de células T específicas del virus (Channappanavar et al., 2016).

Si bien el tipo de macrófago que finalmente impulsa la tormenta de citoquinas en el COVID-19 severo aún no se ha identificado de manera inequívoca (Zhang, Guo et al., 2020), sin embargo, una descripción reciente de las células inmunes broncoalveolares pulmonares en COVID-19 mediante secuenciación de ARN unicelular reveló que los macrófagos positivos para ficolina 1 derivados de monocitos, que son altamente inflamatorios y potentes productores de citoquinas, también abruman los pulmones gravemente dañados en pacientes con COVID-19 con SDRA (Liao et al., 2020).

Los eventos inmunopatológicos dependientes de IFN-I, incluido el reclutamiento de inmunopatógenos, células inmunes por mediadores inflamatorios y deterioro de las respuestas de las células T, son en gran parte independientes de la replicación del virus, son promotores clave de la morbilidad y mortalidad por SARS-CoV-2. En el delicado equilibrio de las interacciones del virus-huésped en COVID-19, es cierto que la replicación es extremadamente rápida y potente de SARS-CoV-2, mientras que la expresión de IFN-I se retrasa, quien estimula inicialmente la inflamación pulmonar, lo que subraya la importancia de reducir la carga viral inicial mediante intervenciones antivirales. En este último aspecto, la mayoría de los tratamientos terapéuticos actuales están dirigidos a apuntar farmacológicamente a la interfaz huésped-virus que une la proteína S viral al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina en las células huésped, proteasa principal similar a 3C y replicación viral dependiente de proteasa similar a la papaína (un mecanismo propuesto para lopinavir/ritonavir, ASC09/TMC-310911, o darunavir/cobicistat) y la síntesis de ARN viral impulsada por RdRp / nsp12 (un mecanismo propuesto para Remdesivir, Favipiravir, emtricitabina/tenofovir alafenamida, ribavirina, o más recientemente Sofosbuvir (Chen et al., 2020). Curiosamente, un reciente estudio de cribado de ligandos virtuales predijo que la silibinina podría apuntar a RdRp/nsp12 (Wu et al., 2020).

RdRp/nsp12 es un componente central de un complejo de síntesis de ARN de múltiples subunidades que además requiere la ayuda de los cofactores nsp7 y nsp8 para asegurar la fidelidad de replicar fielmente el genoma de ARN más grande conocido entre todos los virus de ARN (Ahn et al., 2012; Kirchdoerfer & Ward, 2019).

La arquitectura de RdRp/nsp12 parece ser común a todas las polimerasas virales; sin embargo, el mecanismo catalítico por el cual el SARS-CoV polimerasa realiza de novo la iniciación del ARN es probable que sea distinta de otros virus (Kindler & Thiel, 2016).

Por lo tanto, mientras que el complejo nsp12/nsp7/nsp8 posee una capacidad de iniciación de novo que depende del nsp12 sitio catalítico de polimerasa activa (Kirchdoerfer & Ward, 2019).

Nsp7 y nsp8 son heterodímeros que parecen estabilizar las regiones nsp12 involucradas en la unión del ARN mientras que una segunda subunidad nsp8 puede desempeñar un papel crucial en la actividad de la polimerasa a través de la extensión de la superficie de unión del molde de ARN.

La maquinaria de replicación / transcripción del coronavirus RdRp se considera un objetivo principal para nuevas terapias antivirales. Por lo tanto, la capacidad in silico predicha de la silibinina para compartir, al menos en parte, la capacidad de los análogos de nucleótidos para ocupar el sitio catalítico de nsp12 (Gao, Yang et al., 2020; Grein et al., 2020) podría apoyar la consideración de la Silibinina como un nuevo antiviral dirigido al SARS-CoV-2 RdRp, agregando así una nueva dimensión terapéutica a la capacidad previamente reconocida de la silibinina para funcionar como un antiviral de amplio espectro.

Se sabe que la inducción de la vía de señalización JAK/STAT por IFN regula el alza de un número de genes estimulados por IFN, algunos de ellos capaces de matar rápidamente virus dentro células infectadas (Fleming, 2016). Por lo tanto, como los factores codificados por virus conocidos por antagonizar la señalización de JAK son cruciales en determinar la virulencia, se podría argumentar que el bloqueo farmacológico de esta vía con los inhibidores de JAK disponible o los inhibidores directos de STAT3 (por ejemplo, silibinina) pueden producir un deterioro de la respuesta antiviral mediada por IFN, con un efecto facilitador potencial en la etapa temprana evolución de la infección por SARS-CoV-2 (Favalli et al., 2020; Fleming, 2016; Ziegler et al., 2020).

El brote de coronavirus SARS-CoV-2 de 2019 está causando una pandemia mundial con cientos de miles de infecciones y muertes en todo el mundo. Considerando que numerosas empresas farmacéuticas y biotecnológicas han desarrollado vacunas para la prevención de COVID-19, la cantidad de vacunas a disposición de la población todavía es muy escasa y siguen existiendo casos de gravedad que se presentan en las emergencias todos los días a nivel mundial, por eso se crea la necesidad de nuevas terapias para el tratamiento de esta enfermedad.

Se presentó un caso clínico de la investigación basada en evidencia sobre la capacidad multifacética de la silibinina para atacar la tormenta de citoquinas del huésped y el ciclo de vida del virus para manejar clínicamente la infección por COVID-19/SARS-CoV-2. Debe reconocerse que la medición de la eficacia terapéutica requiere ensayos aleatorios de la terapia con silibinina.

Se está llevando a cabo una experiencia de investigación clínico-trasnacional en el Instituto Catalán de Oncología en Cataluña (España) para probar la eficacia terapéutica de la silibinina en pacientes oncológicos hospitalizados con COVID-19.

Sin embargo, el trabajo actual tiene como objetivo proporcionar una base para la investigación de nuevas terapias antivirales basadas en Silibinina para contrarrestar los efectos dañinos que produce la enfermedad por COVID 19.

Se presenta por lo tanto los resultados de la evolución favorable de nuestro caso/paciente en el que la mejoría clínica así como también las variables medibles de laboratorio fueron hacia una evolución satisfactoria, se puede observar en los resultados obtenidos que sus parámetros de valoración con exámenes de laboratorio permitieron una alta temprana de nuestra unidad, sustentada en la evidencia mostrada en la literatura base que promovió nuestro estudio, se trata de un caso reportado en vista de las limitaciones

técnicas que nuestra unidad de baja complejidad médica posee, y del escaso seguimiento posterior al alta en vista de que el paciente no pudo ser localizado. Sin embargo, de ello creemos que la mejoría clínica visualizada a las 72 h de haberse administrado el fármaco (silibinina) responde a los mecanismos evidenciados en los estudios citados tanto del Instituto de Barcelona; así como también por la evidencia mostrada por el bloqueo farmacológico de la vía inflamatoria con los inhibidores de JAK disponible o los inhibidores directos de STAT3 (Favalli et al., 2020; Fleming, 2016; Ziegler et al., 2020), y que ya se mencionó anteriormente, los mismos que indudablemente deben dar paso a más estudios de tipo multicéntrico para su valoración final en cuanto a efectividad y a recomendación científica.

REFERENCIAS

- Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2202-2213.
- Agarwal, C., Tyagi, A., Kaur, M., & Agarwal, R. (2007). Silibinin inhibits constitutive activation of Stat3, and causes caspase activation and apoptotic death of human prostate carcinoma DU145 cells. *Carcinogenesis*, 28(7), 1463-1470.
- Ahn, D. G., Choi, J. K., Taylor, D. R., & Oh, J. W. (2012). Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA polymerase capable of copying viral RNA templates. *Archives of Virology*, 157(11), 2095-2104.
- Bijak, M. (2017). Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) Chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules*, 22(11), 1942.
- Bosch-Barrera, J., Queralt, B., & Menendez, J. A. (2017). Targeting STAT3 with silibinin to improve cancer therapeutics. *Cancer Treatment Reviews*, 58, 61-69.
- Carnesecchi, S., Dunand-Sauthier, I., Zanetti, F., Singovski, G., Deffert, C., Donati, Y., Cagarelli T, Pache JC, Krause KH, Reith W, & Barazzone-Argiroffo, C. (2014). NOX1 is responsible for cell death through STAT3 activation in hyperoxia and is associated with the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(2), 537-551.
- Channappanavar, R., Fehr, A. R., Vijay, R., Mack, M., Zhao, J., Meyerholz, D. K., & Perlman, S. (2016). Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host & Microbe*, 19(2), 181-193.
- Chen, G., Wu, D. I., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629.
- Favalli, E. G., Biggioggero, M., Maioli, G., & Caporali, R. (2020). Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment?. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), 1012-1013.
- Fleming, S. B. (2016). Viral inhibition of the IFN-induced JAK/STAT signalling pathway: development of live attenuated vaccines by mutation of viral-encoded IFN-antagonists. *Vaccines*, 4(3), 23.
- Gao, H., & Ward, P. A. (2007). STAT3 and suppressor of cytokine signaling 3: potential targets in lung inflammatory responses. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(7), 869-880.
- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu Y, Liu Y, Wang X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID - 19. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 791-796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang T, Sun Q, Ming Z, Zhang L, Ge J, Zheng L, Zhang Y, Wang H, Zhu Y, Zhu C, Hu T, Hua T, Zhang B, Yang X, Li J, Yang H, Liu Z, Xu W, Guddat LW, Wang Q, Lou Z., & Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368(6492), 779-782.

- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Feldt, T., Green, G., Green, L., Lescure, F. X., Nicastrì, E., Oda, R., Yo, K., Quiros-Roldan, E., Studemeister, A., Redinski, J., Ahmed, S., Bernett, J., Daniel Chelliah, D., Chen, D., ... & Flanigan, T. (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2327-2336.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D.S., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K.Y., Chen, R.C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... & Zhong N. S. (2019). China medical treatment expert group for Covid-19. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease*, 382(18), 1708-1720.
- Hackett, E. S., Twedt, D. C., & Gustafson, D. L. (2013). Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 10-16.
- Kim, N. C., Graf, T. N., Sparacino, C. M., Wani, M. C., & Wall, M. E. (2003). Complete isolation and characterization of silybins and isosilybins from milk thistle (*Silybum marianum*). *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1(10), 1,684-1,689.
- Kindler, E., & Thiel, V. (2016). SARS-CoV and IFN: too little, too late. *Cell Host & Microbe*, 19(2), 139-141.
- Kirchdoerfer, R. N., & Ward, A. B. (2019). Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nature Communications*, 10(1), 1-9.
- Li, S. W., Wang, C. Y., Jou, Y. J., Yang, T. C., Huang, S. H., Wan, L., Lin, Y. J., & Lin, C. W. (2016). SARS coronavirus papain-like protease induces Egr-1-dependent up-regulation of TGF- β 1 via ROS/p38 MAPK/STAT3 pathway. *Scientific Reports*, 6(1), 1-13.
- Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., Chen, L., Li, J., Wang, X., Wang, F., Liu, L., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 842-844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Pedersen, S. F., & Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2202-2205.
- Pérez-Sánchez, A., Cuyàs, E., Ruiz-Torres, V., Agulló-Chazarra, L., Verdura, S., González-Álvarez, I., Bermejo, M., Joven, J., Micol, V., Bosch-Barrera, J., & Menendez, J. A. (2019). Intestinal permeability study of clinically relevant formulations of silibinin in Caco-2 cell monolayers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1606.
- Praveen, D., Puvvada, R. C., & Aanandhi, V. (2020). Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105967.
- Priego, N., Zhu, L., Monteiro, C., Mulders, M., Wasilewski, D., Bindeman, W., Doglio L, Martínez L, Martínez-Saez E, Ramón y Cajal S, Megías D, Hernández-Encinas E, Blanco-Aparicio C, Martínez L, Zarzuela E, Muñoz J, Fustero-Torre C, Piñeiro-Yáñez E, Hernández-Lain A, Bertero L, ... & Valiente, M. (2018). STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis. *Nature Medicine*, 24(7), 1024-1035. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0044-4>
- Rho, J. K., Choi, Y. J., Jeon, B. S., Choi, S. J., Cheon, G. J., Woo, S. K., Kim H.R., Kim C.H., Choi C.M., & Lee, J. C. (2010). Combined treatment with silibinin and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors overcomes drug resistance caused by T790M mutation. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(12), 3233-3243. <http://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0625>
- Son, Y., Lee, H. J., Rho, J. K., Chung, S. Y., Lee, C. G., Yang, K., Kim, S. H., Lee, M., Shin, I. S., & Kim, J. S. (2015). The ameliorative effect of silibinin against radiation-induced lung injury: protection of normal tissue without decreasing therapeutic efficacy in lung cancer. *BMC Pulmonary Medicine*, 15(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0055-6>

- Tian, L., Li, W., & Wang, T. (2017). Therapeutic effects of silibinin on LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 and NF- κ B signaling pathways. *Microbial Pathogenesis*, *108*, 104-108.
- Tyagi, A., Singh, R. P., Ramasamy, K., Raina, K., Redente, E. F., Dwyer-Nield, L. D., Radcliffe, R. A., Malkinson, A. M., & Agarwal, R. (2009). Growth inhibition and regression of lung tumors by silibinin: modulation of angiogenesis by macrophage-associated cytokines and nuclear factor- κ B and signal transducers and activators of transcription 3. *Cancer Prevention Research*, *2*(1), 74-83. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0095>
- Verdura, S., Cuyàs, E., Llorach-Parés, L., Pérez-Sánchez, A., Micol, V., Nonell-Canals, A., Joven, J., Valiente, M., Sánchez-Martínez, M., Bosch-Barrera, J., & Menendez, J. A. (2018). Silibinin is a direct inhibitor of STAT3. *Food and Chemical Toxicology*, *116*, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.028>
- World Health Organization. (28 de abril de 2019). *Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L., & Li, H. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *10*(5), 766-788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
- Zhang, B., Wang, B., Cao, S., Wang, Y., & Wu, D. (2017). Silybin attenuates LPS-induced lung injury in mice by inhibiting NF- κ B signaling and NLRP3 activation. *International Journal of Molecular Medicine*, *39*(5), 1111-1118.
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *55*(5), 105954.
- Zhang, D., Guo, R., Lei, L., Liu, H., Wang, Y., Wang, Y., Qian, H., Dai, T., Zhang, T., Lai, Y., Wang, J., Liu, Z., Chen, T., He, A., O'Dwyer, M., & Hu, J. (2020). COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. *Journal of Leukocyte Biology*, *109*, 13-22. <https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0720-470R>
- Zhang, J., Luo, Y., Wang, X., Zhu, J., Li, Q., Feng, J., He, D., Zhong, Z., Zheng, X., Lu, J., Zou, D., & Luo, J. (2019). Global transcriptional regulation of STAT3-and MYC-mediated sepsis-induced ARDS. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, *13*, 1753466619879840. <https://doi.org/10.1177/1753466619879840>
- Zheng, R., Ma, J., Wang, D., Dong, W., Wang, S., Liu, T., Xie, R., Liu, L., Wang, B., & Cao, H. (2018). Chemopreventive effects of silibinin on colitis-associated tumorigenesis by inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway. *Mediators of Inflammation*, *2018*.
- Ziegler, C. G., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbanjo, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Blake, J. B., Hauser, M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Kaser, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F., Mead, B. E., ... & Zhang, K. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, *181*(5), 1016-1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>