



De la desactivación del virus *in vitro* a la relevancia clínica: uso de un spray bucal con glicerol y tripsina de bacalao en el resfriado común

Tanja Schütt, PhD, Matthias Löhn, PhD

La tripsina combinada con el glicerol provocó la desactivación de los virus del resfriado común *in vitro*. Un estudio piloto y un estudio multicéntrico comparativo investigaron la reducción *in vivo* de la carga viral y la mejora de la calidad de vida tras el uso de las sustancias activas mediante un spray bucal en los sujetos que padecían resfriado común. Los resultados mostraron una disminución de la carga viral, un acortamiento de la duración del resfriado y una mejora de la calidad de vida.

Con el comienzo del otoño, empieza la temporada del resfriado común con síntomas como el goteo nasal, congestión, tos seca o productiva (a veces acompañada por fiebre), dolor de cabeza o dolor corporal, por los que se acude a las farmacias a menudo. A falta de tratamientos que curen la causa, la recomendación es el alivio de los síntomas del paciente. Todos los síntomas indican que el sistema inmunológico está activado y que tiene un objetivo claro:

luchar contra el virus del resfriado común, ya que, cuanto menos virus, menos síntomas. Un enfoque se centra en este objetivo: ayudar al sistema inmunológico a eliminar el virus como la causa del problema.

Desactivación del virus: interesante enfoque en el tratamiento del resfriado común

La tripsina de bacalao es una proteasa de serina fría que

Tabla: la capacidad de desactivación del virus del spray bucal se muestra como media de la reducción en los niveles de \log_{10} y en el porcentaje de desactivación de la cepa del virus [2, 3].

VIRUS	REDUCCIÓN EN NIVELES DE \log_{10} (MEDIA)	PORCENTAJE DE DESACTIVACIÓN
Rinovirus de tipo 1A	1,08 \log_{10}	91,7 %
Rinovirus de tipo 42	1,14 \log_{10}	92,8 %
Virus humano de la gripe A	1,51 \log_{10}	96,9 %
VSR	2,94 \log_{10}	99,9 %
Adenovirus de tipo 2	0,45 \log_{10}	64,5 %
Coronavirus humano*	2,88 \log_{10}	99,9 %

* Los coronavirus humanos comunes, incluidos los tipos 229E, NL63, OC43 y HKU1, suelen causar enfermedades del tracto respiratorio superior de leves a moderadas, como el resfriado común. Esta información se refiere a los coronavirus humanos comunes y **no** debe ser confundida con el SARS-CoV-2 o COVID-19 [6].

posee propiedades antiinflamatorias [1]. Se ha demostrado in vitro que esta enzima combinada con glicerol desactiva varios virus causantes del resfriado común (tabla) [2, 3]. Al existir una amplia variedad de virus vulnerables a esta enzima, se convirtió en una buena candidata para el tratamiento temprano del resfriado común, teniendo en cuenta que más de 200 tipos de virus serológicamente diferentes son responsables de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en humanos, siendo los rinovirus protagonistas [4]; como consecuencia, los adultos padecen de 2 a 4 episodios de resfriado común al año y los niños de 6 a 8 episodios al año [5].

De in vitro a in vivo: uso del spray bucal 6 veces al día

Aunque se sabe que el rinovirus se replica mejor a 33°C [7], este se ha hallado en el tracto respiratorio inferior [7], lo que podría ser el resultado del rápido transporte mucociliar y de la limpieza nasal antes de que el virus haya inoculado, así como del aumento de la respiración por la boca (como consecuencia de la congestión nasal) después de la inoculación del virus. La orofaringe funciona como puerta de entrada al tracto respiratorio inferior y parece ser una zona en la que todo confluye y donde una capa protectora de tripsina y glicerina (que atrape el virus) funcionaría bien. El factor clave que define la frecuencia de la aplicación es el „lavado“ fisiológico, ya que la semivida de la tripsina de bacalao es bastante larga (unos 0,7 días) a temperatura corporal [8].

Relevancia clínica en el resfriado común: reducción de la carga viral de los rinovirus en la orofaringe en más del 99% y reducción significativa de la gravedad de los síntomas:

reducción a la mitad de la duración del resfriado común y aumento de la calidad de vida de los pacientes.

En un exitoso estudio piloto donde 46 voluntarios adultos sanos se les inoculó el rinovirus-16 se obtuvo una tasa de infección del 76%. Los pacientes que fueron tratados con el spray bucal 6 veces al día durante 10 días y el resultado que se obtuvo fue el de una reducción significativa de la carga viral total (mediana de $7,4 \times 10^3$ copias/ml) en la orofaringe en comparación con el grupo de placebo ($6,3 \times 10^{11}$ copias/ml; $p = 0,023$), lo que corresponde a una reducción de la carga viral de más del 99%. Más aún, el número de días con síntomas de resfriado común se redujo significativamente con el spray bucal de 6,5 a 3,0 ($p = 0,014$) [9].

En un estudio prospectivo confirmatorio, aleatorizado y de grupos paralelos en 267 sujetos con resfriados espontáneos. la eficacia del spray bucal fue estudiada en relación a la calidad de vida usando la escala de calidad de vida WURSS-21 (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21), la puntuación Jackson (un sistema de puntuación que evalúa las calificaciones subjetivas de los individuos de 8 síntomas respiratorios) y el componente de calidad de vida (CdV) [10]. Las tres escalas de síntomas mostraron una mejora estadísticamente significativa. Los parámetros de calidad de vida fueron: „pensar con claridad, dormir bien, respirar con facilidad, caminar, subir escaleras, ser activo, realizar actividades diarias, trabajar fuera y dentro de la casa, interactuar con los demás, vivir la vida personal. Curiosamente, se redujo la necesidad de usar otros medicamentos que aliviaran los síntomas del resfriado [10].

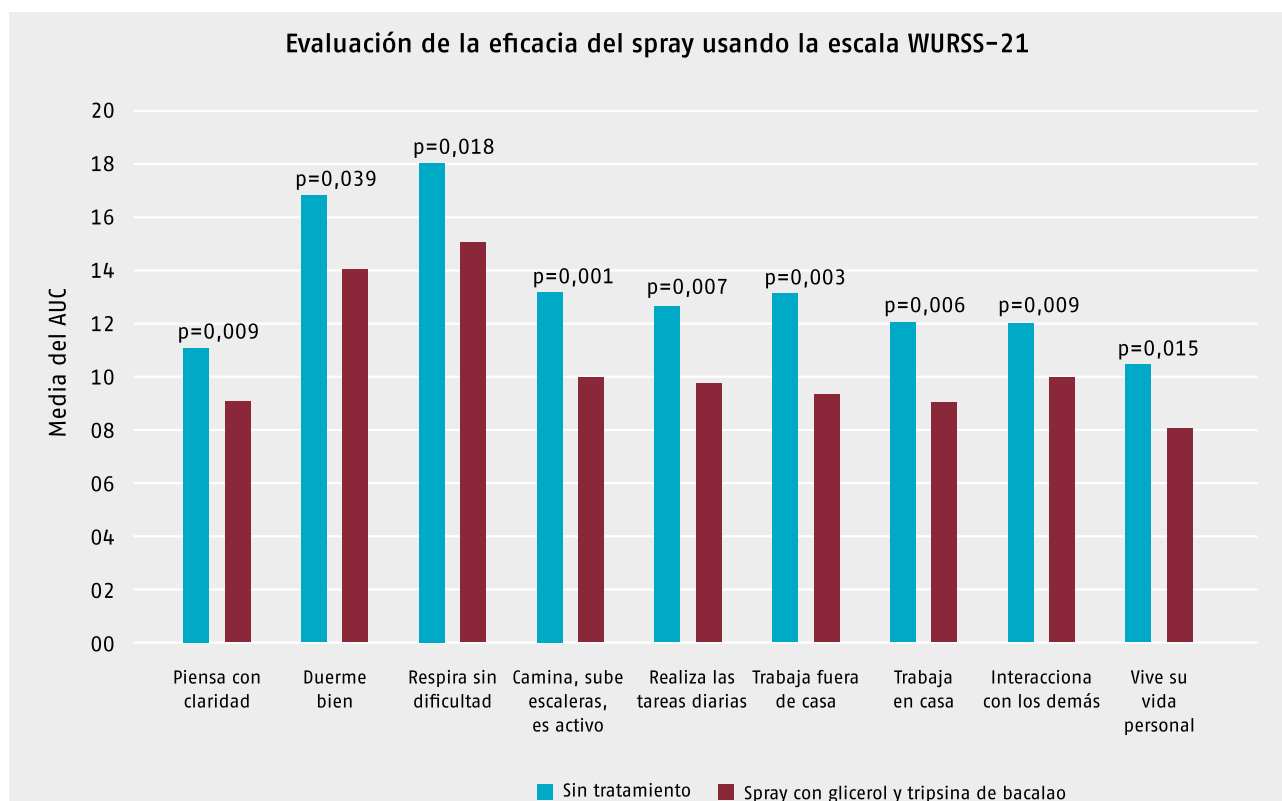


Figura: Evaluación de la eficacia del spray bucal utilizando la escala WURSS-21. La calidad de vida se puntuó y mostró como una media del AUC calculada a partir de las subpuntuaciones de los ítems de los días 1 al 7. Cuanto más alta era la puntuación, peor resultaba ser la calidad de vida [10]

Resultados del mundo real: las encuestas revelaron un número reducido de días de enfermedad en grupos como los atletas de competición y de resistencia, el personal de cuidado de ancianos o el personal de preescolar. Un resfriado común no es algo letal, pero a veces da la impresión de ser así, ya que la calidad de vida empeora de manera drástica y tiene como consecuencias el absentismo laboral y la incapacidad de llevar una vida normal. Distintas encuestas revelaron constantemente un número reducido de días de la enfermedad cuando el spray bucal se había usado justo al comienzo de los síntomas de resfriado común. Los grupos de estudio fueron atletas de competición [11], atletas de resistencia [12, 13], personal de preescolar [14] y personal de cuidado de ancianos [15].

Conclusión

La combinación de tripsina de bacalao y glicerol desactivaron varios virus del resfriado común in vitro, lo que lo convierte en un candidato prometedor para el tratamiento del resfriado común. Cuando se usó como spray bucal in vivo, redujo la carga de rinovirus en la orofaringe en más del 99%. Los ensayos clínicos aportaron la prueba de concepto y mostraron una reducción significativa de la gravedad de los síntomas del resfriado común con la reducción a la mitad de la duración del mismo, acompañada de un aumento significativo de la calidad de vida que se reflejaba en varios parámetros. La cómoda aplicación por medio de un spray bucal ofrece un tratamiento fácil e higiénico del resfriado común, incluso cuando se sufre de goteo o congestión nasal e incluso como complemento de otros tratamientos sintomáticos. De acuerdo con los resultados positivos de varias encuestas en el mundo real, los diferentes grupos de pacientes percibieron un beneficio claro. Esto nos lleva inevitablemente a la pregunta: ¿Quiénes están más expuestos a los virus del resfriado común? Padres con hijos pequeños, personal de farmacia... la lista parece interminable.

Literatura

1. Gudmundsdóttir A and Pálsdóttir HM. Atlantic cod trypsins: from basic research to practical applications. *Mar Biotechnol* (NY). 2005;7(2):77–88.
2. Stefansson et al, A medical device forming a protective barrier that deactivates four major common cold viruses. *Virology Research* 2017;1(5):1–3.
3. Stefansson B, Gudmundsdóttir Á, Clarsund M. ColdZyme forms a protective barrier in the throat that deactivates five major common cold viruses. Swedish Otolaryngology Congress, Apr 2018. <https://www.enzymatica.se/files/Main/18091/2752911/999769.pdf> (accessed 25.09.2020)

4. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–25.
5. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
6. Common Human Coronaviruses. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases; <https://www.cdc.gov/coronavirus/general-information.html> (accessed 25.09.2020)
7. Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):555–71.
8. Stefansson B, Helgadóttir L, Olafsdóttir S, Gudmundsdóttir A, Bjarnason JB. Characterization of cold-adapted Atlantic cod (*Gadus morhua*) trypsin I-kinetic parameters, autolysis and thermal stability. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2010 Feb;155(2):186–94.
9. Clarsund, M., Fornbacke, M., Uller, L., Johnston, S. and Emanuelsson, C. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:125–35.
10. Lindberg F. Multi-symptom Relief and Improvement of Quality of Life - A Comparative Multicenter Trial on ColdZyme® Mouth Spray in Common Cold. Presentation at the Swedish ENT days 2009 <https://mb.cision.com/Main/18091/2752910/999768.pdf> and <https://www.enzymatica.se/files/Main/PDF/LindbergetalMultisymptomReliefandImprovementofQoLAComparativeMulticenterTrialonColdZymeinCommonColdENTDays912AprilMLLOSE.pdf> (accessed 09/2020)
11. Blom, U. and Nelson, I. User Experience of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Competitive Athletes. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2018;8:13–20.
12. Davison G. Pilot study: Does ColdZyme® mouth spray reduce upper respiratory tract infection incidence or duration in endurance athletes? *J Otol Rhinol* 2018, Vol. 7.
13. Davison G, et al. ColdZyme® Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions. *European Journal of Sport Science*, 2020.
14. Clarsund M. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Preschool Staff. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:136–40.
15. Clarsund M, Persson C. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Elderly Care Personnel. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:12–7. doi: 10.4236/ojrd.2017.71002.

Conflicto de intereses: T. Schütt y M. Löhn son empleados de Sanofi.

Divulgación: Redacción y publicación médicas financiadas por Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Información sobre el manuscrito

Presentado el día: 20.11.2020

Aceptado el día: 03.01.2021

Publicado el día: 16.08.2021