



REVISTA DIGITAL DE ACUPUNTURA

NÚMERO EXTRAORDINARIO - MARZO 2020

© Revista Digital de Acupuntura - ISSN: 2444-7404

COVID-19 y Acupuntura: ¿existe una nueva línea de investigación terapéutica?

Beltrán Carrillo Manrique, MD, Geriatra, MsAc. Presidente de SAME (Sociedad de Acupuntura Médica de España).
Director médico de la Clínica Beltrán Carrillo (Madrid)
bc@beltrancarrillo.com

Esther Martínez García, MD, Pediatra, MsAc. Vocal de Actividad Asistencial (SAME).
Jefa de la Unidad de Oncología Pediátrica Integrativa del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)
emartinezg@sjdhospitalbarcelona.org

La pandemia producida por la COVID-19 ha sorprendido por su alto grado de infectividad y de mortalidad a casi todos los sistemas sanitarios y socioeconómicos del mundo. En poco tiempo hemos conocido muchos aspectos de la epidemiología, fisiopatología y clínica del virus responsable, el SARS-Cov-2 y de la enfermedad que provoca. Se sabe que la COVID-19, en algunas personas induce el desarrollo de un cuadro de respuesta inmunológica excesiva y un estado de hiperinflamación que daña a distintos órganos y en ocasiones condiciona la muerte. No se dispone de un tratamiento efectivo, más que el soporte vital, y por este motivo se están ensayando distintas opciones terapéuticas reveladoras, pero pendientes de la confirmación sobre su efectividad y seguridad en ensayos clínicos bien diseñados. Describimos el efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de la Acupuntura, así como su efectividad preclínica y clínica en distintas condiciones que cursan con alteraciones inmunológicas similares a la COVID-19. La demostrada plausibilidad biológica de la Acupuntura, junto con su aceptable nivel de efectividad clínica y seguridad, convierten a este procedimiento técnico médico en una opción a considerar en esta situación de emergencia sanitaria. Proponemos una clasificación ajustada del cuadro clínico de la COVID-19 y un protocolo de Acupuntura coadyuvante adecuado para cada fase de la enfermedad.

The pandemic produced by COVID-19 has surprised almost all health and socio-economic systems worldwide with its high degree of infectivity and mortality. In short time we have learned many aspects of the epidemiology, pathophysiology and clinic of the virus responsible, SARS-Cov-2, and the disease it induces. COVID-19 is known to produce in some patients the development of an excessive immune response and hyperinflammation, damaging various organs and sometimes causing death. There is no effective treatment available at the moment, other than life support, and for this reason different revealing therapeutic options are being tested but pending confirmation of their effectiveness and safety in well-designed clinical trials. We describe the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Acupuncture, as well as its preclinical and clinical effectiveness in different conditions that have similar COVID-19 immunological disorders. The proven biological plausibility of Acupuncture, together with its acceptable level of clinical effectiveness and safety, make this medical technical procedure an option to try in this health emergency situation. We propose an adjusted classification of the clinical presentation of COVID-19 and an appropriate adjuvant Acupuncture protocol for each phase of the disease.

Introducción

Los coronavirus (CoV) son virus que pueden causar patología en mamíferos, aves y humanos. Son virus ARN grandes, con el genoma de mayor tamaño entre los virus ARN conocidos y deben su nombre a su forma esférica de la que sobresalen unas espículas en forma de corona. Los coronavirus humanos se aislaron por primera vez en la década de los 60. Se conocen siete tipos de coronavirus humanos, cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) son agentes causales del resfriado común junto con los rinovirus. En el siglo XXI han aparecido otros tres nuevos coronavirus cuya patogenicidad es mucho más grave y causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS): el SARS-CoV (China, 2002), el MERS-CoV (Oriente Medio, 2012)¹ y el SARS-CoV-2².

En diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei (China) se reporta un brote de casos de neumonía causado por un nuevo β -coronavirus, el SARS-CoV-2³. Desde China se disemina poniendo en jaque a los sistemas sanitarios, económicos y políticos de todo el mundo. Una pandemia que está generando una situación de crisis global y desconocida hasta el momento y que lleva más de 375.000 casos confirmados en 196 países y más de 16.000 muertos⁴. El 11 de febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio el nombre oficial de la infección. El nombre fue enfermedad del coronavirus 2019, y se abrevió COVID-19. En el nombre abreviado, "CO" corresponde a "corona", "VI" a "virus" y "D" a "disease" ("enfermedad"). Anteriormente, la forma de referirse a esta enfermedad era "nuevo coronavirus 2019" o "2019-nCoV"⁵.

El reservorio natural de todos los coronavirus son los murciélagos y, a través de un mamífero intermediario, pueden infectar la ser humano. La transmisión entre persona se objetivó desde los primeros casos reportados de COVID-19⁶ tomándose medidas de confinamiento precoz e higiene

general exhaustiva para limitar la contagiosidad dentro de la población. Se están estudiando otros posibles factores de riesgo como edad, sexo, enfermedades de base, dosis inoculación viral, la susceptibilidad genética⁷ o factores ambientales como el tabaquismo⁸.

Los datos del SARS-CoV-2 confirman que es un virus de alta infectividad y con una alta capacidad de transmisión. Se transmite, principalmente, a través de las gotitas de *Flügge* de las secreciones respiratorias de una persona infectada cuando exhala, tose o estornuda y son capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros. Además, al caer estas gotitas de *Flügge*, se depositan en las superficies, donde otras personas pueden contraer la infección si tocan esos objetos o superficies con la mano y se la llevan a los ojos, la nariz o la boca⁹.

Esta alta tasa de infectividad es potenciada por su elevado tiempo de incubación (entre 1 y 14 días) que le proporciona una gran transmisibilidad presintomática. A esto se le añade que, tras la curación, la transmisión es también posible. También existen casos de transmisión fecal-oral por los síntomas digestivos que puede ocasionar. No se han reportado casos de transmisión perinatal ni por la leche materna¹⁰.

Fisiopatología de la COVID-19

La respuesta inmune inducida por la infección de SARS-CoV-2 ocurre en dos fases¹¹, una primera en la que predomina la patogenicidad viral y, una segunda, en la que la patología principalmente se debe a la respuesta inmunitaria excesiva del huésped. Siendo el tránsito de una fase a otra, tanto desde el punto de vista clínico como analítico, progresivo.

Durante la incubación y en la fase no severa de la enfermedad se requiere de una respuesta inmune adaptativa específica para intentar eliminar el virus y limitar la progresión a estadios más avanzados de la infección. La segunda fase comienza cuando la respuesta inmune protectora se altera. Como muestra de la disfunción del sistema inmunitario podemos observar la disminución de linfocitos T CD3+ y CD4+ acompañado de aumento de neutrófilos y aumento del índice neutrófilos/linfocitos, especialmente en los casos más graves, siendo signo predictivo de evolución tórpida¹². La disregulación del sistema inmunitario va a desencadenar una serie de respuestas inmunitarias desproporcionadas y negativas para los diferentes tejidos afectados. Comenzando a través de adaptadores de reclutamiento de señalización complejos que desarrollan una cascada molecular que activa el factor de transcripción nuclear factor- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) y el factor 3 regulación interferón (IRF3) y la producción de interferones tipo I (IFN- α/β) y una serie de citoquinas pro-inflamatorias (principalmente IL-1 β , IL-6, factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), IP-10, MCP-1, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), interferón- γ (IFN- γ), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)). El perfil de citoquinas que se asocia con la gravedad del COVID-19, se asemeja al que se observa en la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH): aumento de IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- γ , proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 - α y TNF- α ¹³. El sHLH es un síndrome hiperinflamatorio poco conocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante e insuficiencia multiorgánica mortal y que se puede presentar en el 3,7-4,3% de los casos de sepsis viral en adultos. El sHLH cursa con fiebre mantenida, citopenias e hiperferritinemia y, en un 50% de los pacientes, afectación pulmonar (SDRA)¹⁴. Según un estudio retrospectivo multicéntrico de 150 casos de COVID-19 en Wuhan, sugiere que la mortalidad podría deberse a una hiperinflamación viral y, como marcadores de gravedad, estarían el aumento de la ferritina y de IL-6¹⁵. Otros marcadores predictores de enfermedad grave por SARS-CoV-2 son el d-dímero elevado al ingreso, linfopenia y aumento de troponina I de alta sensibilidad¹⁶.

El tratamiento actual de COVID-19 es de apoyo, y la insuficiencia respiratoria por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal causa de mortalidad. La evidencia acumulada sugiere que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría tener un síndrome de tormenta de citoquinas¹⁷. Es importante la identificación precoz y el tratamiento de la hiperinflamación utilizando todas las terapias existentes con perfiles de seguridad aceptables para abordar la necesidad inmediata de reducir la mortalidad¹⁸.

Clasificación Clínica

La infección por SARS-Cov-2 no progresa de forma similar en todas las personas que entran en contacto con él. Un pequeño porcentaje de personas expuestas no se infectan ni desarrollan síntomas clínicos. El interés en la clasificación clínica reside en poder proponer el abordaje terapéutico más adecuado para cada paciente según la fase en la que se encuentre.

Según la clasificación propuesta por Shi et al¹⁹, existe un periodo inicial asintomático (FASE I) de incubación de duración de 2 a 14 días²⁰, cifras similares a los periodos de incubación del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS)²¹, aunque existe evidencia de que este periodo puede tener un periodo muy variable en función de la dosis de inoculación²². De las personas infectadas y confirmadas entre el 60-80% tienen una sintomatología de leve a moderada (FASE II), caracterizada por fiebre, tos seca, astenia y mialgias, que se maneja adecuadamente a nivel ambulatorio con tratamiento sintomático. El 20-40% restante tiene una evolución clínica grave con afectación multiorgánica (FASE III), predominantemente a nivel respiratorio, necesitando entre el 5 y 8% cuidados críticos por insuficiencia respiratoria y sepsis. Con una tasa de mortalidad de un 3.6% (IC95%: 3.5 a 3.7) aunque estos índices de mortalidad están basados en el número de muertes relativas al número de casos confirmados de infección, lo que no represente el índice actual de mortalidad²³. La OMS recientemente ha informado que el tiempo entre el comienzo de síntomas y la muerte varía entre 2 y 8 semanas²⁴.

La Clasificación de fases de enfermedad propuesta por Siddiqi & Mehra²⁵ también distingue 3 periodos. Periodo I (leve o Infección temprana, que abarca desde la inoculación hasta el establecimiento temprano de la enfermedad caracterizado por síntomas inespecíficos como malestar, fiebre, tos seca, cefalea, anosmia o ageusia. A nivel analítico el hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas. Periodo II (moderado o con afectación respiratoria sin hipoxemia (IIa) o con hipoxemia (IIb) con establecimiento de enfermedad respiratoria con empeoramiento de síntomas y aparición de signos radiológicos de neumonía viral (infiltrados u opacidades en vidrio deslustrado característicamente bilaterales) y analíticos (agudización de la linfocitopenia, elevación moderada de dímero-D y transaminitis), así como el comienzo de elevación marcadores sistémicos de inflamación pero no de forma extrema destacando una procalcitonina normal o baja. En esta etapa la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para observación y tratamiento. Un aspecto clínico relevante en este periodo es la aparición de hipoxemia como marcador del progreso de la infección y la necesidad de ventilación mecánica fruto de la hiperrespuesta inflamatoria pulmonar que, de no ser interrumpida llevará al Periodo III (severo o de hiperinflamación sistémica). Clínicamente, en esta fase, se observa en muchos pacientes una afectación multiorgánica con una evolución progresiva hacia el empeoramiento e inestabilidad hemodinámica y sepsis. Este periodo se caracteriza por una elevación significativa de marcadores de inflamación sistémica (IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , TNF- α , proteína C reactiva, ferritina y dímero-D). La ferritina es el indicador clave de activación macrofágica. El dímero-D se eleva de manera similar al síndrome antifosfolípido junto con plaquetopenia y alteraciones de la coagulación.

Abordaje terapéutico actual

No existe hasta la fecha un tratamiento antiviral efectivo contra el SARS-CoV-2. Fármacos antivirales y corticoides sistémicos útiles en otras infecciones víricas no han demostrado validez para la COVID-19. Estudios recientes han revelado opciones terapéuticas atractivas, aunque todavía tienen que ser confirmadas en estudios en modelos preclínicos y clínicos rigurosos²⁶. Algunos autores destacan el uso de corticoides al inicio de la respuesta hiperinflamatoria y no en fases tempranas, donde su uso precoz podría provocar la replicación viral²⁷. Remdesivir, antiviral ARN, ha sido utilizado para tratar con éxito el primer caso de COVID-19 en EE. UU.²⁸. El remdesivir es el antiviral más prometedor actualmente siendo investigado, aunque no está establecida ni su eficacia ni seguridad. Se ha demostrado que la carga viral de COVID-19 disminuyó significativamente, en un caso, tras la administración de Lopinavir/Ritonavir²⁹, aunque la eficacia de esta mezcla de fármacos no está establecida de forma definitiva. Varios estudios han encontrado que la hidroxiclороquina puede inhibir algunos pasos en la replicación de varios virus, con un efecto potente en la infección y diseminación de otros virus de la familia de los coronavirus³⁰. La hidroxiclороquina tiene además efectos inmunomodulatorios, suprimiendo la producción y liberación de TNF- α e IL-6³¹. Actualmente la eficacia, dosis y seguridad de la hidroxiclороquina para el tratamiento y prevención de la COVID-19 no están establecidas, necesitándose más datos sobre si su actividad in vitro

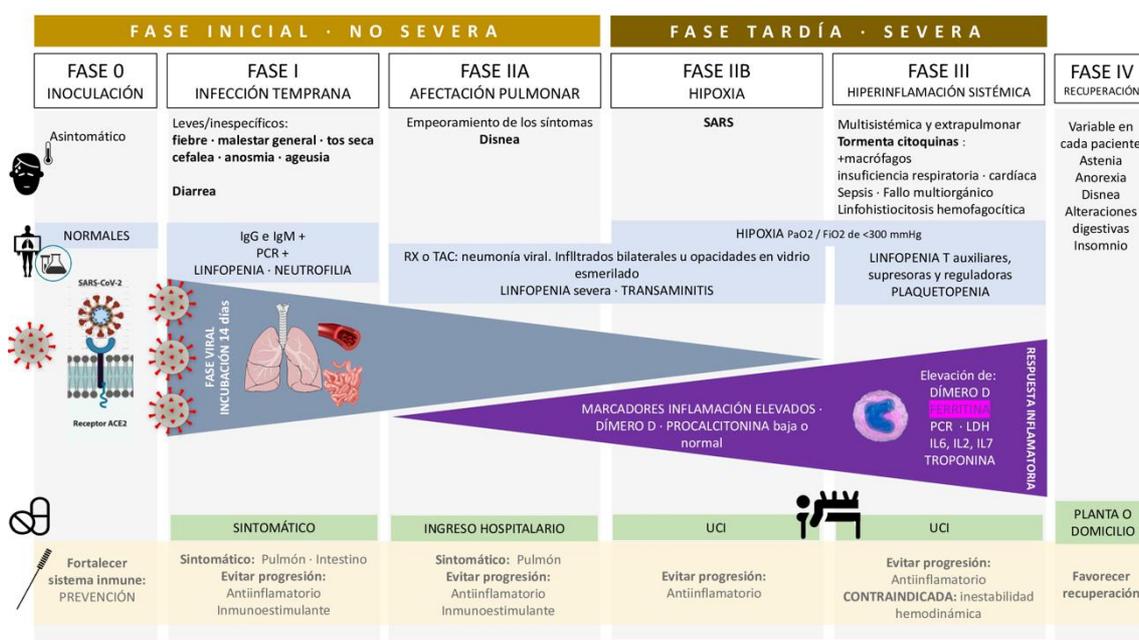
contra el SARS-CoV-2 se corresponde con eficacia clínica. En recientes publicaciones se evidencia que el uso combinado de hidroxiclороquina y azitromicina son más efectivas para la eliminación del virus³².

En la línea de suprimir distintas citoquinas proinflamatorias se están iniciando diversos protocolos *cuasi* experimentales a nivel hospitalario para modular la respuesta inmunológica excesiva y así evitar el daño producido por la tormenta de citoquinas siendo, este fenómeno, el responsable del desenlace fatal en la infección por el SARS-Cov-2.

Propuesta de clasificación clínica para el abordaje con Acupuntura

Proponemos una clasificación en 5 estadios para intentar identificar las diferentes características clínicas y potenciar el abordaje terapéutico más adecuado para cada fase. La Acupuntura puede ser potencialmente útil en todas las fases como tratamiento complementario y sinérgico para intentar mejorar el estado global del paciente, evitar la progresión y ayudar en la convalecencia.

- **Fase 0:** periodo desde inoculación hasta el desarrollo de primeros síntomas de enfermedad. No existen síntomas y sin detección viral (PCR negativa).
- **Fase I:** periodo de infección temprana asintomática o con síntomas leves (fiebre, tos, cefalea...). Detección viral positiva (PCR positiva). Con pocas alteraciones analíticas y ninguna alteración radiológica.
- **Fase II:** periodo que comienza con afectación pulmonar (neumonía viral), con empeoramiento clínico y radiológico.
 - **Ila:** alteraciones analíticas, clínicas y radiológicas sin hipoxemia
 - **Ilb:** empeoramiento clínico, alteraciones analíticas y radiológicas severas, aparición de hipoxemia.
- **Fase III:** periodo caracterizado por una respuesta inmune excesiva (tormenta de citoquinas) con afectación multisistémica en diversos grados hasta incluir el shock séptico.
- **Fase IV:** recuperación: a fecha de hoy la evolución a largo plazo de las personas afectadas por la COVID-19 es todavía un enigma. Dada la afectación predominantemente pulmonar en la fase aguda podemos sospechar que donde más secuelas pueden quedar será a este nivel. En estudios radiológicos de pacientes en fase de remisión se observan en tomografía computarizada una reabsorción gradual de las lesiones de la fase aguda, pero sombras alargadas de alta densidad indicativas de fibrosis³³. Según la evidencia epidemiológica, inmunológica y clínica se espera que pacientes que han sobrevivido a la infección por SARS-Cov-2 puedan padecer, como complicación más grave, fibrosis pulmonar³⁴. Existe evidencia preclínica de que la moxibustión tiene un efecto positivo sobre la fibrosis pulmonar comparable con la prednisona, atribuido a la inhibición de Factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y IFN- γ medido tanto a nivel de ARNm como de proteínas³⁵.



Abordaje Terapéutico con Acupuntura

El abordaje terapéutico en el momento actual se esta desarrollando según se van conociendo la fisiopatología, evolución clínica y las características de la COVID-19. Parece razonable orientar la investigación a las fases agudas (no-severa y severa) y a la fase de recuperación, fases en las cuales se propone que el procedimiento técnico médico sinérgico de la Acupuntura pueda añadir un efecto beneficioso al tratamiento convencional:

- **La fase inicial / no-severa**, donde predomina la patogenicidad viral (predominante en fases 0, I y IIa). Buscando medidas que mejoren la respuesta inmune del huésped con el objetivo de limitar el progreso de la enfermedad a fases más severas.
- **La fase tardía / severa**, donde predomina la respuesta inmunológica e hiperinflamación (predominante en fases IIb y III). El objetivo es controlar la respuesta inmunológica y la hiperinflamación (tormenta de citoquinas) para limitar el daño multiorgánico³⁶.
- **La fase de recuperación**, las secuelas de la inflamación van a favorecer la aparición y progresión de fibrosis pulmonar que puede condicionar la capacidad pulmonar y calidad de vida de los pacientes. El objetivo es limitar la extensión y la progresión de la fibrosis y favorecer la recuperación de la función pulmonar.

Por qué la Acupuntura puede ser de interés como tratamiento coadyuvante en la COVID-19

La Acupuntura es un procedimiento terapéutico médico ampliamente utilizado tanto en oriente con occidente para distintas condiciones, principalmente en el dolor, pero también en otras condiciones no relacionadas con la analgesia. Los mecanismos de acción de la Acupuntura han sido extensamente estudiados, y se ha visto como tiene un efecto modulador a distintos niveles. Uno de los más reconocidos es el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio^{37,38,39,40}. Existen revisiones recientes sobre como la Acupuntura atenúa la respuesta inmune ante diversas condiciones, como el estrés quirúrgico sobre la función cognitiva⁴¹, el íleo postquirúrgico⁴², la enfermedad inflamatoria intestinal⁴³, la rinitis alérgica⁴⁴, la depresión⁴⁵, ansiedad⁴⁶, migraña⁴⁷, lesión medular⁴⁸, cirugía de rodilla en ancianos⁴⁹, sepsis⁵⁰, lesión pulmonar secundario a isquemia reperusión de extremidades⁵¹, artritis⁵², artritis reumatoide⁵³ enfermedad cerebrovascular^{54,55}, deterioro cognitivo⁵⁶, isquemia miocárdica⁵⁷ u obesidad^{58,59}.

Acupuntura e inmunidad	E36	IG11	CV6	CV4	V23	V60	R27	P7	IG4	V13 VG14	V17 Moxibustión: P9, V13, V15 Y V17	Modelo de estudio
↑ IL-2												Humanos ⁶⁹
↑ IFN-γ												Animal ⁶⁴
↑ NK												Humanos ⁶⁹
↑ Linfocitos T CD3+												Humanos ^{63, 70} Animal ^{65, 67}
↑ Linfocitos T CD4+												Humanos ^{63, 66, 70} Animal ^{64, 65, 67, 68}
↑ CD4+/CD8+												Humanos ^{66, 70}
↑ IgG, IgM e IgA												Humanos ⁷⁰

Tabla 1. Acupuntura e inmunidad

Bases para la aplicación de la Acupuntura en las fases tardías de la COVID-19: acción antiinflamatoria para el control de la “tormenta de citoquinas”

La sepsis es un síndrome sistémico clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria generalizada muy similar a la que ocurre en la COVID-19. La etiología es múltiple, aunque el curso de todos los pacientes y los cambios fisiopatológicos sistémicos son parecidos entre ellos.

En este sentido encontramos múltiples trabajos que evalúan en los efectos de la Acupuntura en modelos animales de sepsis. Estos trabajos, en modelos animales, se induce la de sepsis por inyección de lipopolisacárido (LPS) o D-galactosamina, o por ligación y perforación posterior de ciego (CLP). Se ha publicado recientemente una revisión sistemática de estos estudios agrupados sobre el efecto de Acupuntura en E36 (Lai, F et al⁷¹). Encuentran y analizan 54 estudios publicados entre 2006 y 2018 (31% en los últimos 5 años). La mayoría de estos estudios utilizan EA, aunque también Acupuntura Manual (MA) en diferentes puntos de Acupuntura, siendo los más estudiados: E36, PC6, V13 e IG4. Los resultados demuestran que la Acupuntura tiene un efecto beneficioso en la evolución de la sepsis y logran reducir la lesión de distintos órganos diana, como el pulmón^{72, 73}, riñón^{74, 75}, cerebro^{76, 77, 78}, tracto digestivo^{79, 80}, hígado⁸¹, sistema cardiovascular⁸² y con datos de aumento de supervivencia⁸³.

Estos efectos se justifican por la modulación de la respuesta inmune, reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-1β)⁸⁴, aumento las citoquinas antiinflamatorias (IL-10)⁸⁵, disminución de la oxidación^{86, 87}, mejoría de la microcirculación⁸⁸.

El mecanismo más probable para conseguir estos efectos es a través de la vía antiinflamatoria colinérgica^{89, 90} con su efecto sobre los macrófagos inhibiendo la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, sin descartar otras vías como la dopaminérgica^{91, 92}, Nrf2/ACE⁹³, vía ERK1/2, hemo-oxigenasa-1^{94, 95}, estimulación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38MAPK)^{96, 97}, inhibición de la expresión de grupo de proteínas de alta movilidad B1 (HMGB1) que promueven la expresión de ghrelina⁹⁸.

Muchos de estos resultados se observan en estudios que inician el tratamiento de Acupuntura antes del inicio del cuadro séptico. Algunos autores consideran que una vez iniciado la respuesta inmune excesiva puede resultar más complicado controlar las alteraciones inmunológicas y el cuadro clínico. Teniendo por ello relevancia a la hora de plantear la aplicación de Acupuntura en la fase inicial para limitar la progresión de la COVID-19 desde la fase inicial a la tardía severa.

Algunos estudios en modelos animales publicados en la literatura médica son:

- Una de las primeras referencias que encontramos al respecto de la efectividad de la Acupuntura en sepsis es un estudio en un modelo animal de sepsis por CLP. Observándose que el protocolo de Acupuntura aumentó la supervivencia y revirtió la migración defectuosa de neutrófilos hacia la cavidad peritoneal⁹⁹.
- En otro modelo animal de sepsis farmacológica (inducido por LPS y D-galactosamina), se observó como EA en el punto PC6 logra reducir los niveles plasmáticos de óxido nítrico y TNF-α, además de estabilizar la presión arterial¹⁰⁰.
- En dos estudios realizados en el mismo modelo de sepsis por LPS se observó como la estimulación con Acupuntura del punto E36 mitigaba, significativamente, el grado de la lesión pulmonar aguda, la expresión pulmonar de sintasa de óxido nítrico inducible y la biosíntesis de óxido nítrico pulmonar¹⁰¹. El mismo grupo realizó un estudio similar determinando que el

pretratamiento con Acupuntura en E36 protegía en el mismo sentido al riñón, pero no al hígado¹⁰².

- En un estudio preclínico más complejo con sepsis inducida por CLP, se observa como la EA en E36 logra de forma significativa aliviar el edema e insulto a la mucosa intestinal, con actividad destacadamente más elevada de flujo sanguíneo yeyunal y de oxidasa diamina, con niveles más bajos de oxidasa xantina, malondialdehído y contenido de agua. Se sugiere que la vía anti-inflamatoria colinérgica es uno de los mecanismos principales de este efecto intestinal protector de la EA en E36¹⁰³.
- En un estudio realizado por el mismo grupo, utilizando el mismo modelo de sepsis y de EA en E36 se observó que el flujo sanguíneo hepático era significativamente más alto comparado con todos los controles (EA simulada, vagotomía y vagotomía + EA). Los niveles hepáticos de malonaldehído, oxidasa xantina, alanina aminotransferasa y contenido de agua eran significativamente mejores que los controles. Concluyendo los autores que la EA en E36 promueve el flujo sanguíneo, inhibe la peroxidación lipídica y alivian el edema a nivel del hígado en modelos animales de sepsis¹⁰⁴. Es decir, que encuentran los mismos resultados que vieron en el yeyuno, y sí encuentran resultados positivos hepáticos de la EA en E36 que no se vieron en el estudio previo de Huang CL et al, 2007.
- En un estudio con modelo animal de sepsis inducida por LPS, se observó como la Aurículo-EA, al igual que la estimulación del nervio vago, logra reducir de forma significativa los niveles de TNF- α e IL-6 y la expresión pulmonar de p65 NF- κ B por mecanismos anti-inflamatorios colinérgicos¹⁰⁵.
- Se encuentra en el mismo modelo de sepsis, pero utilizando EA en PC6 una atenuación de la elevación de parámetros bioquímicos hepáticos y la infiltración de neutrófilos, pero sin verse cambios de tensión arterial ni de taquicardia ni de niveles plasmáticos de óxido nítrico¹⁰⁶.
- En un tratamiento con EA en E36 y PC6 previo a la inducción de sepsis por LPS comparado con EA simulada se observó diferencias significativas a favor de EA real con disminución de TNF- α , IL-1 β , aumento de IL-10 y disminución de actividad de sintetasa óxido nítrico inducible y NF- κ B; así como una disminución significativa de BUN, Creatinina y la puntuación histopatológica renal. Concluyendo los autores que el pretratamiento con EA en E36 y PC6 atenúan la respuesta inflamatoria inducida por LPS y mitiga la lesión renal¹⁰⁷.
- El detallado estudio sobre el mismo modelo animal de sepsis por LPS observó que el pretratamiento con EA en IG4 mejora de forma significativa la supervivencia y atenúa las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 β), el efecto es mas potente que la estimulación de PC6, y que la electroestimulación en no puntos de acupuntura no es nada efectiva. Se considera que este efecto se produce por la vía antiinflamatoria colinérgica que activa receptores nicotínicos del macrófago inhibiendo la liberación de citoquinas proinflamatorias¹⁰⁸.
- Otros estudios han mostrado otros mecanismos de acción del efecto positivo de la EA en sepsis, así el estudio en conejos muestra que la EA (E36 y V13) durante 5 días previos a la inducción de sepsis atenúan la lesión pulmonar debido al aumento de la expresión de Hemo-oxigenasa-1¹⁰⁹.
- En un modelo de sepsis por CLP en ratas se observa que la EA en E36 logra reducir de forma significativa las citoquinas proinflamatorias a nivel del tejido cerebral¹¹⁰.
- En el trabajo de Torres-Rosas¹¹¹ en ratones también demuestra como EA en E36 logra reducir en un modelo de sepsis inducido por LPS, todos los niveles de citoquinas analizadas, incluyendo TNF- α , IL-6, IFN- γ y proteína quimiotáctica de monocitos 1, proponiendo que la vía esta mediada por la dopamina. Resultados similares fueron publicados por Chavan SS¹¹².
- En la sepsis también se observa un aumento de estrés oxidativo, en parte siendo responsable del daño a nivel de distintos tejidos, especialmente el pulmón. El estudio en conejos de Yu, JB et al¹¹³ demuestra como EA (E36 y V13) significativamente mitiga el shock séptico inducido por LPS, aumentando la actividad de enzimas antioxidantes y reduciendo el nivel de citoquinas proinflamatorias mediante la activación de la vía Nrf2/ACE.
- De forma similar el mismo grupo publican en el siguiente estudio de Zhang Y et al¹¹⁴, resultados similares, pero estudiando otras vías probables de acción de la EA (E36 y V13) en la sepsis. Objetivando el papel de las quinasas de regulación de señal extracelular 1/2 (ERK1/2) que potencia la oxigenasa hemo-1 (HO-1). Logrando que el tratamiento con EA mostrase solo un

grado leve de lesión pulmonar comparado con los grupos sin EA o con EA simulada, disminuyendo TNF- α , MDA y aumentando SOD.

- El estudio de Wu, J et al¹¹⁵ concluye que la EA (E36) puede inhibir la expresión de la proteína de grupo de alta movilidad B1 (HMGB1) en el yeyuno y promover la expresión de ghrelina que justificaría su acción antiinflamatoria.
- El tracto digestivo muestra un papel primordial en el desarrollo del fallo multiorgánico de la sepsis, motivo por el cual Zhu, MF et al¹¹⁶ realizan un estudio en un modelo animal de sepsis inducida por ligación y perforación de ciego. Objetivan que el pretratamiento de EA (E36) disminuye la lesión intestinal y el aumento de permeabilidad y ejerce un efecto protector sobre la barrera inmunológica de la mucosa intestinal. Aumentando significativamente los porcentajes de linfocitos T CD3+, γ/δ , y CD4+ y la ratio de linfocitos T CD4+/CD8+.
- Un pretratamiento de EA (E36 y VG20) en modelo animal de sepsis muestra una mejoría de supervivencia, atenúa el edema y lesión cerebral, la apoptosis neuronal y la disfunción cognitiva. Disminuye TNF- α , IL-6, MDA y aumenta la actividad de SOD y catalasa en suero e hipocampo. Inhibiendo la expresión de TLR-4, NF- κ B¹¹⁷.

Estudios en humanos también han demostrado la efectividad de la Acupuntura en el manejo de la sepsis:

- El estudio aleatorizado de 50 pacientes con sepsis (26 EA y 24 controles), a lo que se les aplica EA durante 3 días, muestra una reducción significativa en el grupo de EA (E36, E25, E37 y E39) de la ratio de excreción lactulosa/manitol en orina y del ácido láctico-D en suero. El tiempo de reiniciar alimentación también se redujo de forma significativa, con un índice de efectividad total del 80.8% en el grupo intervención comparado con el 54.2% del grupo control ($p < 0.05$). El tratamiento convencional combinado con EA puede mejorar la permeabilidad intestinal en pacientes con sepsis¹¹⁸.
- En un grupo de 90 pacientes sépticos se dividieron en 3 grupos (control, timosina subcutánea y Acupuntura en E36, VB34, PC6, CV4 en 6 sesiones en 6 días). Los valores de CD3+, CD4+, CD8+, IgG, IgA e IgM estaban significativamente aumentados en los grupos de timosina y Acupuntura *versus* el control ($p < 0.01$). La estancia en UCI, índice de reingreso hospitalario y mortalidad a los 28 días fue significativamente más bajo en estos mismos grupos¹¹⁹.
- En el estudio prospectivo aleatorizado de Yang G et al¹²⁰ un total de 58 pacientes sépticos utilizando EA (E36 y CV4). No se observa diferencias significativas de mortalidad entre los grupos (17.2% en EA vs 31% en control). Sin embargo, se observa tras tratamiento una diferencia significativa ($p < 0.01$) en puntuación APACHE-II a favor de EA. Los niveles de CD3, CD4+, CD8+ y ratio CD4+/CD8+ estaban significativamente más altos en el grupo EA. La expresión de monocitos de antígeno de leucocito humano (HLA)-DR estaba significativamente aumentado en el grupo EA, sugiriendo que el efecto positivo sobre la sepsis este mediada por una regulación del sistema inmune.
- Para evaluar el efecto en índices inflamatorios de disfunción séptica gastrointestinal de la EA (ExB2) en total 10 sesiones en 10 días. Se realizó un estudio comparativo en 118 pacientes sépticos, mostrándose a partir del 6º día una disminución significativa de puntuación de disfunción gastrointestinal e índices de inflamación (PCR-hs, Procalcitonina) en el grupo de EA, además de un índice de efectividad total de 91.5% (EA) vs 76.3% (control) ($p < 0.05$)¹²¹.
- En un estudio en 82 pacientes sépticos realizándose un tratamiento durante 5 días, con dos sesiones diarias de EA, se demuestra niveles significativamente más bajos de TNF- α , IL-1 β en el grupo que recibió EA comparado con controles que sólo recibieron tratamiento convencional intensivo¹²².
- En un estudio prospectivo de 44 pacientes que fueron sometidos a craneotomía por distintos motivos fueron asignados a un grupo que recibió 6 sesiones de acupuntura en los 8 días posteriores a la craneotomía y un grupo control. Se observó niveles significativamente más bajos de IL-1 β y de TNF- α , no observándose cuadros de fiebre de origen desconocido en el grupo de Acupuntura, mientras que se presentó en el 27% de los controles¹²³.

Podemos resumir la acción de los puntos de acupuntura más estudiados en la sepsis y que justificarían su utilización en fases tardías del COVID-19 en la tabla 2.

Acupuntura y	PC6	E36	IG11	IG4	V13	VG20	E25	VB34	CV4	Jiaji	Aurículo	Modelo de estudio
--------------	-----	-----	------	-----	-----	------	-----	------	-----	-------	----------	-------------------

Sepsis							E37 E39			EXB2	puntura ^a	
↓ óxido nítrico plasmático												Animal ^{100,107}
↓ TNF-α												Animal ^{100,105,107,108,110,111,112,114,117} Humanos ^{122,123}
↓ NF-κβ												Animal ^{105,117}
↓ IL-6												Animal ^{105,107,108,110,111,112,117}
↓ IL-1β												Animal ^{107,108} Humanos ^{122,123}
↓ IFN-γ												Animal ^{111,112}
↑ IL-10												Animal ¹⁰⁷
Inhibición HMGB1												Animal ^{109,115}
Efecto antioxidante												Animal ^{114,117}
↑ Linfocitos T CD3+												Animal ¹¹⁶ Humanos ^{119,120}
↑ Linfocitos T CD4+												Animal ¹¹⁶ Humanos ^{119,120}
↑ CD4+/CD8+												Animal ¹¹⁶ Humanos ^{119,120}
↑ IgG, IgM e IgA												Humanos ¹¹⁹
Estabiliza tensión arterial												Animal ¹⁰⁰
Disminución de lesión pulmonar aguda												Animal ^{72,73,102,105,113}
Nefroprotección												Animal ^{74,75,102,107}
Hepatoprotección												Animal ^{81,104,106}
Protección cerebral												Animal ^{76,77,78,110,117}
Mejora del edema intestinal												Animal ^{79,80,103,115,116} Humanos ^{118,121}
Aumento de la supervivencia												Animal ^{83,99,108} Humanos ¹¹⁹
Inhibición activación macrofágica (vía colinérgica)												Animal ^{99,106}
↓ citoquinas proinflamatorias en el SNC												Animal ¹¹⁰
Inhibición de vía inflamatoria mediada por la dopamina												Animal ^{91,92,109,110}
↓ excreción lactulosa/manitol												Humanos ¹¹⁸
↓ tiempo realimentación												Humanos ¹¹⁸
↓ estancia en UCI												Humanos ¹¹⁹

Tabla 2. Acupuntura y sepsis

a: puntos de la concha del pabellón auricular que estimulan el nervio vago y la vía antiinflamatoria colinérgica

Bases para la aplicación de la Acupuntura en la fase de recuperación: efecto sobre la formación de la fibrosis:

Existen distintos estudios a nivel de diferentes tejidos que muestran cómo la Acupuntura evita la formación de tejido fibrótico:

- En un modelo de hipertensión espontáneo en ratas comparando EA con losartán, se observa que EA en los puntos V17 y/o V23 logra controlar las cifras tensionales, los niveles de expresión de metaloproteinasas inhibitoras de tejido (TIMP-1), inhibidor-1 del plasminógeno activado (PAI-1) y de actina muscular lisa- α (α -SMA), así como los cambios histopatológicos observados a nivel renal tras tinción con hematoxilina/eosina de manera similar al fármaco¹²⁴.
- El efecto terapéutico de la EA en el músculo esquelético contusionado ha sido confirmado en diversos estudios clínicos. En este trabajo se observa como la EA aplicado en el punto E36 ayuda a la regeneración del músculo esquelético contusionado aliviando la fibrosis y aumentando el tamaño de las miofibrillas regeneradas. La EA aumenta el número de macrófagos M2 y disminuye los de M1, así como disminuye los niveles de citoquinas IFN- γ y aumenta los niveles de IFN- α , IL-4, IL-13 que contribuyen a la regeneración del tejido lesionado y la menor formación de fibrosis¹²⁵.
- Los efectos de la Acupuntura sobre la fibrosis intersticial renal se estudiaron en un modelo animal de fallo renal crónico. Los resultados de Acupuntura aplicada sobre los puntos V23, VG4 y V20 muestran cómo se reducen los niveles de TNF- α , quinasa ligada-integrina (ILK), TGF- β , IL-8, IL-1 β , expresión de Smad e iNOS actuando sobre la vía de señalización TGF- β /Smad¹²⁶.
- En un modelo animal de lesión muscular se observa como la EA en el punto V40 reduce el grado de fibrosis muscular y promueve la regeneración del tejido en la fase inicial, asociándose dicho efecto a la regulación de la expresión de las proteínas colágeno I y metaloproteinas de matriz 2¹²⁷.
- Los efectos antiinflamatorios de la EA en el punto E36 permite, además de reducir la respuesta local inflamatoria postquirúrgica (disminuye TNF- α), atenuar la angiogénesis (disminuye factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) y alivia la formación de adhesiones en parte por mecanismos antiinflamatorios colinérgicos¹²⁸.
- Creando una lesión discal intervertebral cervical en ratas se vio que EA en el punto VG14 inhibe la apoptosis celular del anillo fibroso por la supresión de TNF- α , receptor 1 del TNF y las células caspase-8 positivas y el aumento de la expresión de integrina β 1 y de Akt RNAm¹²⁹.
- En un modelo animal de lesión muscular EA en punto E36 y puntos gatillo consigue niveles significativamente más elevados de actividad en suero de superóxido dismutasa total y capacidad antioxidante total y niveles más bajos de malonaldehído. En el grupo de EA el diámetro de las miofibrillas era uniforme con disposición regular. La EA disminuyó significativamente la formación de fibrosis. Los mecanismos se atribuyen a la mejora de flujo sanguíneo y de la capacidad antioxidante¹³⁰.

Los estudios muestran como la Acupuntura reduce la formación de fibrosis en distintos órganos que están sufriendo un periodo de alta inflamación y oxidación.

La modulación del sistema inmunológico ha sido considerada el paso clave del efecto terapéutico de la Acupuntura y la Moxibustión¹³¹. La electroacupuntura (EA) puede inhibir la inducción y transmisión de señales de dolor y consiguientemente, mediante sus efectos antinociceptivos y antiinflamatorios, reequilibrar las interacciones neuro-inmuno-endocrinas¹³²

Los estudios analizados muestran el efecto beneficioso de la Acupuntura sobre el sistema inmunitario. En situaciones de salud o de enfermedad no grave, potencia la inmunidad, mientras que, en situaciones de enfermedad crónica y aguda, cuando existe una situación de hiperinflamación, logra “apaciguar” esta respuesta inmunitaria excesiva y negativa para diferentes órganos y para el individuo. Tenemos por tanto estudios sobre la plausibilidad biológica de la Acupuntura en la inflamación.

Propuesta de protocolo de intervención con Acupuntura para la COVID-19

Los estudios analizados muestran el efecto beneficioso de la Acupuntura sobre el sistema inmunitario. A la luz de los datos resultaría interesante valorar e incluir la Acupuntura como un tratamiento complementario para el manejo de pacientes con COVID-19 para intentar prevenir o contener la mala evolución relacionada con una respuesta inmunológica descontrolada y un estado de hiperinflamación. Justo son estos campos en los que más investigación preclínica y clínica se ha realizado en los últimos 20 años en el ámbito de la acupuntura.

No existe, todavía, ningún estudio que analice el efecto de la Acupuntura en pacientes con la COVID-19, como tampoco existe para casi todos los tratamientos que se han empezado a utilizar de forma empírica. Están en marcha, según la evidencia clínica y desde la urgencia que esta pandemia amerita. Desde China se han publicado datos favorables del empleo de la medicina tradicional china, principalmente fitoterapia, aunque han trascendido datos sobre el empleo beneficioso de la Acupuntura en pacientes afectados con la COVID-19, incluso con recomendaciones de protocolos para las distintas fases de la enfermedad¹³³, que coinciden con los protocolos utilizados en los estudios analizados anteriormente.

Siguiendo las guías propuestas en el artículo de Sun y Zhou¹³⁴, basado en la experiencia de las autoridades sanitarias chinas y, teniendo en cuenta, la literatura médica publicada, proponemos el siguiente protocolo de Acupuntura como tratamiento sinérgico y complementario en la COVID-19. Quisiéramos incluir, en la Fase 0, un sencillo protocolo de prevención o fortalecimiento del sistema inmunitario que podría ser aplicado a los profesionales sanitarios que están en primera línea atendiendo a pacientes COVID-19 con un alto riesgo de infectarse.

Proponemos puntura diaria con 30 minutos de inserción de las agujas.

Fase 0: periodo desde inoculación hasta el desarrollo de primeros síntomas de enfermedad. Se podrían asumir todas las personas con contacto epidemiológico potencial, reconocido y no sintomáticos. En esta fase podríamos incluir a los profesionales sanitarios no infectados, para fortalecer su respuesta inmunológica de manera global.

Puntos propuestos: se pueden punturar con aguja, dejar estimulación continua con el uso de chinchetas (*presstack needles*) y/o utilizar la moxibustión. También se puede utilizar EA a baja frecuencia (2-3 Hz) si no hay contraindicación médica:

- E36, CV4, CV6, CV12, IG11, VG20, V13 y V23: se puede aplicar moxibustión.
- P7, MC6, IG4: en estos puntos no se debe dejar estimulación continua con chinchetas (*presstack needles*) ya que el personal sanitario se debe lavar continuamente las manos hasta las muñecas con agua con jabón o solución hidroalcohólica.

Fase I: periodo de infección temprana asintomática o con síntomas leves: fiebre, tos, cefalea, mialgias y artralgias.

Puntos propuestos: se pueden punturar con aguja, dejar estimulación continua con el uso de chinchetas, pero no se aconseja la moxibustión:

- E36, V13, E40 y VG14
- P7+ R6, TR5 + VB41, PC6 + B4
- P5, VB34, IG4, VC12 y VB40

Predominio de síntomas respiratorios: tos y/o odinofagia.

- VB20 y VC17

Predominio de síntomas digestivos: abdominalgia, distensión abdominal, náuseas, vómitos o diarrea.

- E25, E37 y B9

Fase II: periodo con afectación pulmonar (neumonía viral), con empeoramiento clínico y radiológico.

Puntos propuestos: se pueden punturar con aguja, dejar estimulación continua con el uso de chinchetas, pero no se aconseja la moxibustión:

- E36, V13, E40 y VG14
- P7+ R6, PC6 + B4
- P5, P11, B1, VB34, IG4, VC12 y VB40
- VC17, VG20, E25, P11 y B1

Ila (sin hipoxemia) añadir: TR5 + VB41

Ilb (hipoxemia) añadir: P10, IG11 y E44

Fase III: periodo caracterizado por una respuesta inmune excesiva, de hiperinflamación (tormenta de citoquinas), con afectación multisistémica en diversos grados hasta incluir el shock séptico. Se recomienda solo puntura, no utilizar la moxibustión. La acupuntura está contraindicada en inestabilidad hemodinámica.

Puntos propuestos: en esta fase se puede requerir colocar al paciente en prono para favorecer la ventilación. Se deben escoger los puntos adecuados en función de la posición del paciente en prono o supino.

- E36, V13, E40 y VG14
- VC17, VG20 y E25
- VC4, VC6 y B6

Fase IV: recuperación.

Puntos propuestos: orientados a favorecer la recuperación del paciente durante la convalecencia.

- E36 y V13
- R3, V17, V20 y V23

Si el paciente presenta: náuseas, distensión abdominal y heces blandas.

- VC4 y VC6: se puede aplicar moxibustión

Si el paciente presenta: insomnio, sudoración nocturna, sofocos, boca seca, intranquilidad, mareo, debilidad muscular u oliguria.

- B6, R10, H3, H8 y P6

En todas las fases de la infección activa se recomienda añadir auriculoterapia bilateral punturando, con chinchetas (*presstacks needles*) de estimulación continua, puntos sedoanalgésicos como *shenmen* y puntos del área de la concha, relacionada con la estimulación del nervio vago. En el área de la concha *cymba* se proponen los puntos de riñón e intestino delgado y en el área de la concha *cavum*, los puntos de pulmón y corazón.

Las chinchetas de estimulación continua (*presstacks needles*), tanto corporales como auriculares, deben cambiarse cada 72 horas y colocarse en estrictas condiciones de asepsia, como toda aguja de acupuntura.

FASE INICIAL · NO SEVERA			FASE TARDÍA · SEVERA		
FASE 0 INOCULACIÓN	FASE I INFECCIÓN TEMPRANA	FASE IIA AFECTACIÓN PULMONAR	FASE IIB HIPOXIA	FASE III HIPERINFLAMACIÓN SISTÉMICA	FASE IV RECUPERACIÓN
ASINTOMÁTICO	SINTOMÁTICO	INGRESO HOSPITALARIO	UCI	UCI	PLANTA O DOMICILIO
PREVENCIÓN	SINTOMÁTICO			ANTIINFLAMATORIO	RECUPERACIÓN
ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE					
Puntura Estimulación continua Electroacupuntura Moxibustión (*)	Puntura 30 minutos			Inestabilidad hemodinámica	Puntura Estimulación continua Moxibustión (*)
AURICULOTERAPIA bilateral: SHEN MEN + CONCHA CAVUM [Pulmón · Corazón] & CONCHA CYMBA [Riñón · Intestino Delgado]					
E36* · V13*					
E36 · V13 · E40 · VG14					
P7 + R6 · PC6 + B4			ESCOGER PUNTOS EN FUNCIÓN SI EL PACIENTE ESTÁ EN PRONO O SUPINO		
P5 · VB34 · IG4 · VC12 · VB40			R3 V17 V20 V23		
TR5 + VB41			náuseas abdominalgia diarrea VC4 · VC6 *		
VC17 · VG20 · E25 · P11 · B1			insomnio sudoración sofocos boca seca debilidad oliguria B6 · R10 · H3 · H8 · P6		
VB20 · VC17			P10 · IG11 · E44		
E25 · E37 · B9			VC4 · VC6 · B6		
NO CHINGHETAS	P7 MC6 IG4				

Protocolo Acupuntura COVID-19 Carrillo-Martínez 2020

Acupuntura en niños con COVID-19

En los niños la infección suele ser más leve, pero, en algunos casos, puede complicarse y requerir ingreso hospitalario o cuidados intensivos. En los menores de 7 años se recomienda emplear chinchetas (*presstack needles*) para estimular los puntos propuestos dejándolas insertadas durante 72 horas y, tras ese tiempo, recambiar. Para mejorar la tolerancia al tratamiento se pueden puntear puntos unilateralmente, como las parejas propuestas, de esta manera, reduciremos el número de puntos y aumentaremos la tolerancia al mismo.

En niños mayores de 7 años colaboradores se puede realizar inserción de aguja (o combinar inserción y chinchetas) y dejarlas puestas los minutos que el niño tolere.

Conclusiones

Los datos y los protocolos terapéuticos del COVID-19 están en constante evolución. La gravedad de la enfermedad obliga a realizar intervenciones rápidas. Es una pandemia de alta transmisibilidad con una mortalidad considerable en algunos grupos etarios y que su evolución fatal se relaciona con una respuesta inmunológica excesiva y un estado de hiperinflamación. La Acupuntura tiene mecanismos de acción extensamente estudiados en el campo de la inmunomodulación y del efecto antiinflamatorio en diversos cuadros clínicos, incluida la sepsis.

La emergencia sanitaria del COVID-19 ha puesto en jaque nuestros sistemas sanitarios, nuestra economía y nuestro modelo de vida. Nos ha obligado a reaccionar con urgencia, aplicando un empirismo de fármacos conocidos (como la hidroxicloroquina y la azitromicina), de ensayos de drogas *off-label* u otras sustancias no patentables, como la vitamina C o la B₃. Hemos tenido que dejar a un lado los estrictos ensayos clínicos para intentar salvar vidas, con todo el saber del que disponemos, dentro de un margen de seguridad y eficacia aceptable y una ratio riesgo/beneficio bajo, en este escenario de incertidumbre.

La Acupuntura es una vieja conocida, un procedimiento médico no patentable, barato, muy seguro en manos expertas y que, a la luz de las publicaciones revisadas, puede ofrecer un potencial beneficio que merece ser evaluado en los pacientes, diseñando un estudio multicéntrico que aúne esfuerzos, desde todos los enfoques médicos posibles, para hacer frente a la COVID-19.

¹ Yin Y, Wunderink RG (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* Feb;23(2):130-137. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>

- ² Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Neuman, B. W. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; published online Feb 11. [https://doi.org/10\(2020.02\),07-937862](https://doi.org/10(2020.02),07-937862)
- ³ Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Yu, T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513
- ⁴ WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020
- ⁵ Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10
- ⁶ Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Xing, X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
- ⁷ Blackwell JM, Jamieson SE, Burgner D. HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:370–85
- ⁸ Vardavas, C. I., Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*, 18(March), 20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
- ⁹] Hung, L. S. (2003). The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(8), 374-378
- ¹⁰ Chen N., Zhou M., et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet* 2020; 395: 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- ¹¹ Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
- ¹² Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *China (February 17, 2020)*.
- ¹³ Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.
- ¹⁴ Karakike, E., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2019). Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Frontiers in immunology*, 10.
- ¹⁵ Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 1-3.
- ¹⁶ Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
- ¹⁷ Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
- ¹⁸ Mehta P *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* March 28, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30630-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30630-9)
- ¹⁹ Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
- ²⁰ Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., ... & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of Internal Medicine*.
- ²¹ Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (COVID- 19) infections among travellers from Wuhan, China. *Eurosurveil* 2020. doi:10.2807/1560- 7917.ES.2020.25.5.2000062
- ²² Leung C. The difference in the incubation period of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection between travelers to Hubei and non-travelers: The need of a longer quarantine period. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Mar 18:1-8. Doi: 10.10117/ice.2020.81
- ²³ Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L., & Favre, G. (2020). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet Infectious Diseases*.
- ²⁴ World Health Organization. "Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." (2020).
- ²⁵ Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
- ²⁶ Li, H., Zhou, Y., Zhang, M., Zhao, Q., & Liu, J. (2020). Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
- ²⁷ Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 395(10223), 473-475.
- ²⁸ Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
- ²⁹ Lim, J., Jeon, S., Shin, H. Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., ... & Park, S. J. (2020). Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *Journal of Korean Medical Science*, 35(6).

- ³⁰ Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., ... & Nichol, S. T. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*, 2(1), 69.
- ³¹ Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., & Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105938.
- ³² Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Honoré, S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105949.
- ³³ Li, M., Lei, P., Zeng, B., Li, Z., Yu, P., Fan, B., ... & Liu, H. (2020). Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Academic Radiology*.
- ³⁴ Wang, J., Wang, B. J., Yang, J. C., Wang, M. Y., Chen, C., Luo, G. X., & He, W. F. (2020). Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua shao shang za zhi= Zhonghua shaoshang zazhi= Chinese journal of burns*, 36, E006.
- ³⁵ Cheng, L., Li, R., Zhou, M., Li, F., Chang, Q., Li, C., & Lu, X. (2017). Moxibustion has a positive effect on pulmonary fibrosis: an alternative approach. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14(2), 125-129.
- ³⁶ Haiou Li, Yunjiao Zhou, Meng Zhang, Haizhou Wang, Qiu Zhao, Jing Liu. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Mar 2020, AAC.00483-20; DOI: 10.1128/AAC.00483-20
- ³⁷ Zhang, R., Lao, L., Ren, K., & Berman, B. M. (2014). Mechanisms of acupuncture–electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 120(2), 482-503.
- ³⁸ Li, Y., Wu, F., Cheng, K., Shen, X. Y., & Lao, L. X. (2018). Mechanisms of acupuncture for inflammatory pain. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 43(8), 467-475.
- ³⁹ Park, J. Y., & Namgung, U. (2018). Electroacupuncture therapy in inflammation regulation: current perspectives. *Journal of inflammation research*, 11, 227.
- ⁴⁰ Kim, S., Zhang, X., O'Buckley, S. C., Cooter, M., Park, J. J., & Nackley, A. G. (2018). Acupuncture Resolves Persistent Pain and Neuroinflammation in a Mouse Model of Chronic Overlapping Pain Conditions. *The Journal of Pain*, 19(12), 1384-e1.
- ⁴¹ Ho, Yuen-Shan, et al. "Application of Acupuncture to Attenuate Immune Responses and Oxidative Stress in Postoperative Cognitive Dysfunction: What Do We Know So Far?." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (2020).
- ⁴² Yang, Na-Na, et al. "Effects of electroacupuncture on the intestinal motility and local inflammation are modulated by acupoint selection and stimulation frequency in postoperative ileus mice." *Neurogastroenterology & Motility* (2020): e13808.
- ⁴³ Wu, Y. Y., et al. "Acupuncture reduce colonic inflammation by suppressing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rats with ulcerative colitis." *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research* 45.1 (2020): 8.
- ⁴⁴ Tu, Wenzhan, et al. "Acupoint application inhibits nerve growth factor and attenuates allergic inflammation in allergic rhinitis model rats." *Journal of Inflammation* 17.1 (2020): 4.
- ⁴⁵ Liu, Chun-Hong, et al. "Neural networks and the anti-inflammatory effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in depression." *Journal of Neuroinflammation* 17.1 (2020): 54.
- ⁴⁶ Du, Junying, et al. "Electroacupuncture suppresses the pain and pain-related anxiety of chronic inflammation in rats by increasing the expression of the NPS/NPSR system in the ACC." *Brain Research* 1733 (2020): 146719.
- ⁴⁷ Zhao, Luopeng, et al. "Electroacupuncture Inhibits Hyperalgesia by Alleviating Inflammatory Factors in a Rat Model of Migraine." *Journal of Pain Research* 13 (2020): 75.
- ⁴⁸ Dai, Ni, et al. "Electroacupuncture improves locomotor function by regulating expression of inflammation and oxidative stress-related proteins in mice with spinal cord injury." *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research* 44.11 (2019): 781-786.
- ⁴⁹ Chi, Yong-Liang, et al. "Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation for Improving Postoperative Recovery, Reducing Stress and Inflammatory Responses in Elderly Patient Undergoing Knee Surgery." *The American journal of Chinese medicine* 47.07 (2019): 1445-1458.
- ⁵⁰ Li, Hai-Feng, et al. "Clinical observation on the inflammatory indexes in septic gastrointestinal dysfunction treated with acupuncture at Jiaji (EX-B 2)." *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion* 39.10 (2019): 1055.
- ⁵¹ Gong, L. R., Kan, Y. X., Lian, Y., Dong, S. A., Zhao, D. H., Shi, J., & Yu, J. B. (2020). Electroacupuncture Attenuates Limb Ischemia–Reperfusion–Induced Lung Injury Via p38 Mitogen-Activated Protein Kinase–Nuclear Factor Erythroid-2–Related Factor-2/Heme Oxygenase Pathway. *Journal of Surgical Research*, 246, 170-181.
- ⁵² Su, C., Chen, Y., Chen, Y., Zhou, Y., Li, L., Lu, Q., ... & Zhu, J. (2019). Effect of electroacupuncture at the ST36 and GB39 acupoints on apoptosis by regulating the p53 signaling pathway in adjuvant arthritis rats. *Molecular medicine reports*, 20(5), 4101-4110.
- ⁵³ Xu, Y., Hong, S., Zhao, X., Wang, S., Xu, Z., Ding, S., ... & Zhao, T. (2018). Acupuncture alleviates rheumatoid arthritis by immune-network modulation. *The American journal of Chinese medicine*, 46(05), 997-1019.
- ⁵⁴ Wang, J. H., Zhang, T. Z., Li, X. L., Tian, L., Yuan, B., Zhao, M., ... & Jiang, H. (2019). Effect of scalp acupuncture stimulation on cerebral infarct volume and expression of IL-10, IL-6 and IL-1β in para-hippocampal gyrus in acute ischemic cerebrovascular disease rats. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 44(6), 405-411.

- ⁵⁵ Long, M., Wang, Z., Zheng, D., Chen, J., Tao, W., Wang, L., ... & Chen, Z. (2019). Electroacupuncture Pretreatment Elicits Neuroprotection Against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats Associated with Transient Receptor Potential Vanilloid 1-Mediated Anti-Oxidant Stress and Anti-Inflammation. *Inflammation*, *42*(5), 1777-1787.
- ⁵⁶ Li, G., Zeng, L., Cheng, H., Han, J., Zhang, X., & Xie, H. (2019). Acupuncture Administration Improves Cognitive Functions and Alleviates Inflammation and Nuclear Damage by Regulating Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K)/Phosphoinositol-Dependent Kinase 1 (PDK1)/Novel Protein Kinase C (nPKC)/Rac 1 Signaling Pathway in Senescence-Accelerated Prone 8 (SAM-P8) Mice. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *25*, 4082.
- ⁵⁷ Yuan, J., Wang, J. M., Cai, Y., Lu, S. F., & Zhu, B. M. (2019). Correlation between ischemic myocardial injury and inflammatory reaction, and anti-inflammatory effect of acupuncture. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, *44*(4), 302-306.
- ⁵⁸ Luo, D., Liu, L., Liang, F. X., Yu, Z. M., & Chen, R. (2018). Electroacupuncture: A feasible Sirt1 promoter which modulates meta-inflammation in diet-induced obesity rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2018*.
- ⁵⁹ Lu, M., He, Y., Gong, M., Li, Q., Tang, Q., Wang, X., ... & Xu, B. (2020). Role of Neuro-Immune Cross-Talk in the Anti-obesity Effect of Electro-Acupuncture. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 151.
- ⁶⁰ Kavoussi, B., & Ross, B. E. (2007). The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integrative Cancer Therapies*, *6*(3), 251-257.
- ⁶¹ Lim, H. D., Kim, M. H., Lee, C. Y., & Namgung, U. (2016). Anti-inflammatory effects of acupuncture stimulation via the vagus nerve. *PLoS one*, *11*(3).
- ⁶² Kaniusas, E., Kampusch, S., Tittgemeyer, M., Panetsos, F., Gines, R. F., Papa, M., ... & Samoudi, A. M. (2019). Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I-a physiological perspective. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 854.
- ⁶³ Ni, G. X., Shi, X. M., Han, J. X., Gao, Q. F., Yan, L., Cai, G. Q., ... & Song, Y. Y. (2018). Effect of Acupuncture Plus Moxibustion on Immune Function in Patients with Bra-chiocephalic Takayasu Arteritis. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture Research*, *43*(12), 777-780.
- ⁶⁴ Dong, M., Wang, W. Q., Chen, J., Li, M. H., Xu, F., Cui, J., ... & Wei, Y. (2019). Acupuncture Regulates the Balance of CD4+ T Cell Subtypes in Experimental Asthma Mice. *Chinese journal of integrative medicine*, *25*(8), 617-624.
- ⁶⁵ Zhang, J., Wang, Y., Guo, Y., Ji, X., & Wang, S. (2018). Effect of electro-acupuncture at Zusanli acupoint on postoperative T cell immune function in rats. *Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, *38*(11), 1384-1388.
- ⁶⁶ Mehani, S. H. M. (2017). Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of physical therapy science*, *29*(9), 1527-1533.
- ⁶⁷ Liang, Y., Du, J. Y., Fang, J. F., Fang, R. Y., Zhou, J., Shao, X. M., ... & Fang, J. Q. (2018). Alleviating mechanical allodynia and modulating cellular immunity contribute to electroacupuncture's dual effect on bone cancer pain. *Integrative cancer therapies*, *17*(2), 401-410.
- ⁶⁸ Chen, L., Xu, A., Yin, N., Zhao, M., Wang, Z., Chen, T., ... & Chen, Z. (2017). Enhancement of immune cytokines and splenic CD4+ T cells by electroacupuncture at ST36 acupoint of SD rats. *PLoS one*, *12*(4).
- ⁶⁹ Wu, B., Zhou, R. X., & Zhou, M. S. (1994). Effect of acupuncture on interleukin-2 level and NK cell immunoactivity of peripheral blood of malignant tumor patients. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, *14*(9), 537-539.
- ⁷⁰ Tang, Y., Ma, C., Shang, Q., & Liu, D. (2016). Effects of moxibustion on immune function in children with cerebral palsy. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, *36*(1), 12-16.
- ⁷¹ Lai, F., Ren, Y., Lai, C., Chen, R., Yin, X., Tan, C., ... & Zeng, R. (2020). Acupuncture at Zusanli (ST36) for Experimental Sepsis: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2020*.
- ⁷² Zhao, Y. X., He, W., Gao, X. Y., Rong, P. J., & Zhu, B. (2011). Effect of electroacupuncture of auricular concha on inflammatory reaction in endotoxaemia rats. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, *36*(3), 187-192.
- ⁷³ Huang, C. L., Huang, C. J., Tsai, P. S., Yan, L. P., & Xu, H. Z. (2006). Acupuncture stimulation of ST-36 (Zusanli) significantly mitigates acute lung injury in lipopolysaccharide-stimulated rats. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, *50*(6), 722-730.
- ⁷⁴ Gu, G., Zhang, Z., Wang, G., Han, F., Han, L., Wang, K., ... & Li, W. (2011). Effects of electroacupuncture pretreatment on inflammatory response and acute kidney injury in endotoxaemic rats. *Journal of International Medical Research*, *39*(5), 1783-1797.
- ⁷⁵ Huang, C. L., Tsai, P. S., Wang, T. Y., Yan, L. P., Xu, H. Z., & Huang, C. J. (2007). Acupuncture stimulation of ST36 (Zusanli) attenuates acute renal but not hepatic injury in lipopolysaccharide-stimulated rats. *Anesthesia & Analgesia*, *104*(3), 646-654.
- ⁷⁶ Chen, Y., Lei, Y., Mo, L. Q., Li, J., Wang, M. H., Wei, J. C., & Zhou, J. (2016). Electroacupuncture pretreatment with different waveforms prevents brain injury in rats subjected to cecal ligation and puncture via inhibiting microglial activation, and attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Brain research bulletin*, *127*, 248-259.
- ⁷⁷ Wang, H., Du, M. H., & Shi, X. (2013). Effects of acupuncture at "Zusanli"(ST 36) on cerebral proinflammatory cytokine and plasma neuron specific enolase in septic rats. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, *33*(12), 1105-1107.

- ⁷⁸ Wang, H., Du, M. H., & Shi, X. (2013). Effects of acupuncture at "Zusanli"(ST 36) on cerebral proinflammatory cytokine and plasma neuron specific enolase in septic rats. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 33(12), 1105-1107.
- ⁷⁹ Zhu, M. F., Xing, X., Lei, S., Wu, J. N., Wang, L. C., Huang, L. Q., & Jiang, R. L. (2015). Electroacupuncture at bilateral Zusanli points (ST36) protects intestinal mucosal immune barrier in sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- ⁸⁰ SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R., Bechara, G. H., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2004). Effect of various acupuncture treatment protocols upon sepsis in Wistar rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1026(1), 251-256.
- ⁸¹ Liu, H. W., Liu, M. C., Tsao, C. M., Liao, M. H., & Wu, C. C. (2011). Electro-Acupuncture at 'neiguan—(Pc6) Attenuates Liver Injury in Endotoxaemic Rats. *Acupuncture in Medicine*, 29(4), 284-288.
- ⁸² Li, H., Li, C., Du, S. H., Li, Y. W., & Chen, D. F. (2003). Influence of electro-acupuncture of Neiguan on plasmic concentrations of NO and TNFalpha in endotoxin shock rats. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*, 1(4), 281-284.
- ⁸³ Chen, Y., Lei, Y., Liqun, M. O., Jun, L. I., Wei, J., & Zhou, J. (2017). Effect of electroacupuncture pretreatment with different waveforms on septic brain injury in rats. *The Journal of Clinical Anesthesiology*, 33(10), 1011-1015.
- ⁸⁴ Song, J. G., Li, H. H., Cao, Y. F., Lv, X., Zhang, P., Li, Y. S., ... & Wang, H. Y. (2012). Electroacupuncture improves survival in rats with lethal endotoxemia via the autonomic nervous system. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(2), 406-414.
- ⁸⁵ Gu, G., Zhang, Z., Wang, G., Han, F., Han, L., Wang, K., ... & Li, W. (2011). Effects of electroacupuncture pretreatment on inflammatory response and acute kidney injury in endotoxaemic rats. *Journal of International Medical Research*, 39(5), 1783-1797.
- ⁸⁶ Jianbo, Y., Shuan, D., Xiaoqing, L., Lirong, G., Yuan, Z., Man, W., ... & Daquan, L. (2013). Role of HO-1 in protective effect of electro-acupuncture against endotoxin shock-induced acute lung injury in rabbits. *Experimental Biology and Medicine*, 238(6), 705-712.
- ⁸⁷ Yu, J. B., Shi, J., Gong, L. R., Dong, S. A., Xu, Y., Zhang, Y., ... & Wu, L. L. (2014). Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxic shock-induced acute lung injury in rabbits. *PLoS one*, 9(8).
- ⁸⁸ Shi, X., Zhang, L. J., Bai, H. Y., Bao, C. M., Hu, S., & Guan, L. (2010). Effects of electroacupuncture on hepatic blood flow and lipid peroxidation in septic rats. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 30(5), 397-400.
- ⁸⁹ Song, J. G., Li, H. H., Cao, Y. F., Lv, X., Zhang, P., Li, Y. S., ... & Wang, H. Y. (2012). Electroacupuncture improves survival in rats with lethal endotoxemia via the autonomic nervous system. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(2), 406-414.
- ⁹⁰ Hu, S., Zhang, L. J., Bai, H. Y., & Bao, C. M. (2009). The effects of electro-acupuncturing at Zusanli point on intestinal proinflammatory factors, diamine oxidase and tissue water content in rats with sepsis. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue= Chinese critical care medicine= Zhongguo weizhongbing jijiuyixue*, 21(8), 485-487.
- ⁹¹ Torres-Rosas, R., Yehia, G., Peña, G., Mishra, P., del Rocio Thompson-Bonilla, M., Moreno-Eutimio, M. A., ... & Ulloa, L. (2014). Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nature medicine*, 20(3), 291.
- ⁹² Chavan, S. S., & Tracey, K. J. (2014). Regulating innate immunity with dopamine and electroacupuncture. *Nature medicine*, 20(3), 239.
- ⁹³ Yu, J. B., Shi, J., Gong, L. R., Dong, S. A., Xu, Y., Zhang, Y., ... & Wu, L. L. (2014). Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxic shock-induced acute lung injury in rabbits. *PLoS one*, 9(8).
- ⁹⁴ Zhang, Y., Yu, J. B., Luo, X. Q., Gong, L. R., Wang, M., Cao, X. S., ... & He, J. (2014). Effect of ERK1/2 Signaling Pathway in Electro-Acupuncture-Mediated Up-Regulation of Heme Oxygenase-1 in Lungs of Rabbits with Endotoxic Shock. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 1452.
- ⁹⁵ Jianbo, Y., Shuan, D., Xiaoqing, L., Lirong, G., Yuan, Z., Man, W., ... & Daquan, L. (2013). Role of HO-1 in protective effect of electro-acupuncture against endotoxin shock-induced acute lung injury in rabbits. *Experimental Biology and Medicine*, 238(6), 705-712.
- ⁹⁶ G. Zhang, J. Yu, L. Gong et al., "Role of p38 mitogen-activated protein kinase pathway in electro-acupuncture-induced reduction of endotoxic shock-induced acute lung injury in rabbits". *Chinese Journal of Anesthesiology*, vol. 33, pp. 989-992, 2013
- ⁹⁷ Gao, X., Gong, L., Jianbo, Y. U., Shi, J., Lili, W. U., & Zhang, Y. (2015). Role of p38MAPK signaling pathway in electroacupuncture-induced reduction of ALI in rabbits with endotoxic shock: the relationship with Nrf2. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 35(4), 481-485.
- ⁹⁸ Wu, J. N., Wu, W., Jiang, R. L., Zhu, M. F., Lei, S., & Lu, B. (2014). Effect of electro-acupuncture at zusanli (ST36) on the expression of ghrelin and HMGB1 in the small intestine of sepsis rats. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 34(9), 1113-1117.

- ⁹⁹ SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R., Bechara, G. H., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2004). Effect of various acupuncture treatment protocols upon sepsis in Wistar rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1026(1), 251-256.
- ¹⁰⁰ Li, H., Li, C., Du, S. H., Li, Y. W., & Chen, D. F. (2003). Influence of electro-acupuncture of Neiguan on plasmic concentrations of NO and TNFalpha in endotoxin shock rats. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*, 1(4), 281-284.
- ¹⁰¹ Huang, C. L., Huang, C. J., Tsai, P. S., Yan, L. P., & Xu, H. Z. (2006). Acupuncture stimulation of ST-36 (Zusanli) significantly mitigates acute lung injury in lipopolysaccharide-stimulated rats. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 50(6), 722-730.
- ¹⁰² Huang, C. L., Tsai, P. S., Wang, T. Y., Yan, L. P., Xu, H. Z., & Huang, C. J. (2007). Acupuncture stimulation of ST36 (Zusanli) attenuates acute renal but not hepatic injury in lipopolysaccharide-stimulated rats. *Anesthesia & Analgesia*, 104(3), 646-654.
- ¹⁰³ Hu, S., Zhang, L. J., Bai, H. Y., & Bao, C. M. (2009). The effects of electro-acupuncturing at Zusanli point on intestinal proinflammatory factors, diamine oxidase and tissue water content in rats with sepsis. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue= Chinese critical care medicine= Zhongguo weizhongbing jijiu yixue*, 21(8), 485-487.
- ¹⁰⁴ Shi, X., Zhang, L. J., Bai, H. Y., Bao, C. M., Hu, S., & Guan, L. (2010). Effects of electroacupuncture on hepatic blood flow and lipid peroxidation in septic rats. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 30(5), 397-400.
- ¹⁰⁵ Zhao, Y. X., He, W., Gao, X. Y., Rong, P. J., & Zhu, B. (2011). Effect of electroacupuncture of auricular concha on inflammatory reaction in endotoxaemia rats. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 36(3), 187-192.
- ¹⁰⁶ Liu, H. W., Liu, M. C., Tsao, C. M., Liao, M. H., & Wu, C. C. (2011). Electro-Acupuncture at 'neiguan—(Pc6) Attenuates Liver Injury in Endotoxaemic Rats. *Acupuncture in Medicine*, 29(4), 284-288.
- ¹⁰⁷ Gu, G., Zhang, Z., Wang, G., Han, F., Han, L., Wang, K., ... & Li, W. (2011). Effects of electroacupuncture pretreatment on inflammatory response and acute kidney injury in endotoxaemic rats. *Journal of International Medical Research*, 39(5), 1783-1797.
- ¹⁰⁸ Song, J. G., Li, H. H., Cao, Y. F., Lv, X., Zhang, P., Li, Y. S., ... & Wang, H. Y. (2012). Electroacupuncture improves survival in rats with lethal endotoxemia via the autonomic nervous system. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(2), 406-414.
- ¹⁰⁹ Jianbo, Y., Shuan, D., Xiaoqing, L., Lirong, G., Yuan, Z., Man, W., ... & Daquan, L. (2013). Role of HO-1 in protective effect of electro-acupuncture against endotoxin shock-induced acute lung injury in rabbits. *Experimental Biology and Medicine*, 238(6), 705-712.
- ¹¹⁰ Wang, H., Du, M. H., & Shi, X. (2013). Effects of acupuncture at "Zusanli"(ST 36) on cerebral proinflammatory cytokine and plasma neuron specific enolase in septic rats. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 33(12), 1105-1107.
- ¹¹¹ Torres-Rosas, R., Yehia, G., Peña, G., Mishra, P., del Rocio Thompson-Bonilla, M., Moreno-Eutimio, M. A., ... & Ulloa, L. (2014). Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nature medicine*, 20(3), 291.
- ¹¹² Chavan, S. S., & Tracey, K. J. (2014). Regulating innate immunity with dopamine and electroacupuncture. *Nature medicine*, 20(3), 239.
- ¹¹³ Yu, J. B., Shi, J., Gong, L. R., Dong, S. A., Xu, Y., Zhang, Y., ... & Wu, L. L. (2014). Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxin shock-induced acute lung injury in rabbits. *PLoS one*, 9(8).
- ¹¹⁴ Zhang, Y., Yu, J. B., Luo, X. Q., Gong, L. R., Wang, M., Cao, X. S., ... & He, J. (2014). Effect of ERK1/2 Signaling Pathway in Electro-Acupuncture-Mediated Up-Regulation of Heme Oxygenase-1 in Lungs of Rabbits with Endotoxic Shock. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 1452.
- ¹¹⁵ Wu, J. N., Wu, W., Jiang, R. L., Zhu, M. F., Lei, S., & Lu, B. (2014). Effect of electro-acupuncture at zusanli (ST36) on the expression of ghrelin and HMGB1 in the small intestine of sepsis rats. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 34(9), 1113-1117.
- ¹¹⁶ Zhu, M. F., Xing, X., Lei, S., Wu, J. N., Wang, L. C., Huang, L. Q., & Jiang, R. L. (2015). Electroacupuncture at bilateral Zusanli points (ST36) protects intestinal mucosal immune barrier in sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- ¹¹⁷ Chen, Y., Lei, Y., Mo, L. Q., Li, J., Wang, M. H., Wei, J. C., & Zhou, J. (2016). Electroacupuncture pretreatment with different waveforms prevents brain injury in rats subjected to cecal ligation and puncture via inhibiting microglial activation, and attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Brain research bulletin*, 127, 248-259.
- ¹¹⁸ Wu, J. N., Zhu, M. F., Lei, S., & Wang, L. C. (2013). Impacts of electroacupuncture on intestinal permeability in sepsis patients. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 33(3), 203-206.
- ¹¹⁹ Xiao, Q. S., Ma, M. Y., Zhang, X. S., Deng, M. H., & Yang, Z. Y. (2015). Effect of acupuncture on prognosis and immune function of sepsis patients. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 35(7), 783-786.

- ¹²⁰ Yang, G., Hu, R. Y., Deng, A. J., Huang, Y., & Li, J. (2016). Effects of electro-acupuncture at Zusanli, Guanyuan for sepsis patients and its mechanism through immune regulation. *Chinese journal of integrative medicine*, 22(3), 219-224.
- ¹²¹ Li, H. F., Hu, G. Q., Liu, W. W., & Chen, W. (2019). Clinical observation on the inflammatory indexes in septic gastrointestinal dysfunction treated with acupuncture at Jiaji (EX-B 2). *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 39(10), 1055.
- ¹²² Meng, J. B., Jiao, Y. N., Xu, X. J., Lai, Z. Z., Zhang, G., Ji, C. L., & Hu, M. H. (2018). Electro-acupuncture attenuates inflammatory responses and intraabdominal pressure in septic patients: A randomized controlled trial. *Medicine*, 97(17).
- ¹²³ Yang SB, Cho SY, Kwon S, Jung WS, Moon SK et al. Acupuncture attenuates postoperative inflammation in patients after craniotomy: a prospective, open-label, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19071
- ¹²⁴ Yang, S. Z., Ning, S. S., Sun, Y. X., Li, L., Ma, J. Y., Jin, J. H., & Li, Y. (2019). Effect of electroacupuncture on renal fibrosis in spontaneously hypertension rats and its related mechanisms. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 44(12), 911.
- ¹²⁵ Yan, M., Wang, R., Liu, S., Chen, Y., Lin, P., Li, T., & Wang, Y. (2019). The Mechanism of Electroacupuncture at Zusanli Promotes Macrophage Polarization during the Fibrotic Process in Contused Skeletal Muscle. *European Surgical Research*, 1-12.
- ¹²⁶ Zuo, Z., Huang, P., Jiang, Y., Zhang, Y., & Zhu, M. (2019). Acupuncture attenuates renal interstitial fibrosis via the TGF- β /Smad pathway. *Molecular medicine reports*, 20(3), 2267-2275.
- ¹²⁷ Chen, Y. P., Liu, T., Xu, Y., Chen, J., Wang, S. Y., Zhang, L., & Huo, Z. J. (2019). Effect of electroacupuncture at "Weizhong"(BL40) on expression of collagen I and matrix meta-lloproteinases 2 in rats with lumbar multifidus muscle injury. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 44(5), 341-346.
- ¹²⁸ Du, M. H., Luo, H. M., Tian, Y. J., Zhang, L. J., Zhao, Z. K., Lv, Y., ... & Hu, S. (2015). Electroacupuncture ST36 prevents postoperative intra-abdominal adhesions formation. *Journal of Surgical Research*, 195(1), 89-98.
- ¹²⁹ Liao, J., Zhang, L., Zheng, J., Yu, D., Ke, M., & Xu, T. (2014). Electroacupuncture inhibits annulus fibrosis cell apoptosis in vivo via TNF- α -TNFR1-caspase-8 and integrin β 1/Akt signaling pathways. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 34(6), 684-690.
- ¹³⁰ Wang, R., Luo, D., Xiao, C., Lin, P., Liu, S., Xu, Q., & Wang, Y. (2013). The time course effects of electroacupuncture on promoting skeletal muscle regeneration and inhibiting excessive fibrosis after contusion in rabbits. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- ¹³¹ Yu, S. G., Jing, X. H., Tang, Y., Wu, Q. F., Yin, H. Y., Xie, L. S., ... & Chai, X. N. (2018). Acupuncture and Moxibustion and Immunity: the Actuality and Future. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 43(12), 747-753.
- ¹³² Yuan, L., Mingxiao, Y., Fan, W., Ke, C., Haiyong, C., Xueyong, S., & Lixing, L. (2019). Mechanism of electroacupuncture on inflammatory pain: neural-immune-endocrine interactions. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 39(5), 740-749.
- ¹³³ Sun, P., & Zhou, W. S. Acupuncture in the Treatment of COVID-19: An Exploratory Study. *Journal of Chinese Medicine*. Issue 123. June 2020.
- ¹³⁴ Sun, P., & Zhou, W. S. Acupuncture in the Treatment of COVID-19: An Exploratory Study. *Journal of Chinese Medicine*. Issue 123. June 2020.