



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Papel del estrés oxidativo y opciones terapéuticas en infección por SARS- COV-2

Role of oxidative stress and therapeutic options in SARS-COV-2 infection

Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito¹  , Danilo Gustavo Muñoz Palomeque¹  

¹Universidad Católica de Cuenca. Carrera de Medicina. Cuenca, Ecuador.

Citar como: Quilambaqui Brito IR, Muñoz Palomeque DG. Papel del estrés oxidativo y opciones terapéuticas en infección por SARS- COV-2. Salud Cienc. Tecnol. 2023; 3:239. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023239>

Recibido: 16-01-2023 **Revisado:** 04-02-2023 **Aceptado:** 16-03-2023 **Publicado:** 26-01-2023 (Versión 1) 17-03-2023 (Versión 2)

Editor: Felipe Machuca-Contreras, PhD(c) 

RESUMEN

Introducción: los niveles elevados de estrés oxidativo en pacientes con infección por SARS-CoV-2 generan daño a nivel tisular, provocando disfunción orgánica y generando un medio adecuado para la replicación viral.

Objetivo: describir los mecanismos por los cuales se genera estrés oxidativo en pacientes con Sars-Cov-2 y sus opciones terapéuticas.

Metodología: Se realizó un estudio no experimental y narrativo de tipo revisión bibliográfica, los datos se recolectarán de artículos originales que consten en revistas indexadas utilizando la base de datos PubMed

Resultados: los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan niveles elevados de estrés oxidativo, por el contrario, se agotan los niveles de agentes antioxidantes elevando en mayor medida el grado de estrés oxidativo. El uso de N-acetilcisteína en un paciente COVID-19 positivo, es un tema que se encuentra en discusión ya que si bien existen inconsistencias en su grado de eficacia no se han observado efectos adversos de ningún tipo.

Conclusiones: existen opciones terapéuticas antioxidantes que están en estudio, sin embargo, a pesar de tener un alto perfil de seguridad su eficacia en el tratamiento para COVID-19 es un tema que aún no está comprobado.

Palabras clave: Glutati6n; Tratamiento; Terapias Antioxidantes; N-Acetilcisteína.

ABSTRACT

Introduction: elevated levels of oxidative stress in patients with SARS-CoV-2 infection generate tissue damage, causing organ dysfunction and generating a suitable environment for viral replication.

Aim: to describe the mechanisms by which oxidative stress is generated in patients with Sars-Cov-2 and its therapeutic options.

Methodology: a non-experimental and narrative study of bibliographic review type was carried out, data will be collected from original articles in indexed journals using the PubMed database.

Results: patients with SARS-CoV-2 infection present elevated levels of oxidative stress, on the contrary, the levels of antioxidant agents are depleted, increasing the degree of oxidative stress to a greater extent. The use of N-acetylcysteine in a COVID-19 positive patient is a subject under discussion since, although there are inconsistencies in its degree of efficacy, no adverse effects of any kind have been observed.

Conclusions: there are antioxidant therapeutic options under study, however, despite having a high safety profile, their efficacy in the treatment of COVID-19 is still unproven.

Keywords: Glutathione; Treatment; Antioxidant Therapies; N-Acetylcysteine.

INTRODUCCIÓN

La infección por COVID-19 es una enfermedad de la cual aún se desconocen muchos aspectos, razón por la cual es un tema de estudio en todas partes del mundo, el estrés oxidativo es uno de los aspectos importantes en los cuales se centra su investigación. Múltiples estudios resaltan el papel que juega este en la fisiopatología de la enfermedad, y su participación en el daño provocado en los diferentes tejidos diana del virus, en especial los que conforman el aparato cardiorrespiratorio.^(1,2)

Desde hace décadas, distintas investigaciones han demostrado que, en el transcurso de infecciones virales, los niveles de estrés oxidativo desarrollan un medio favorable para la replicación viral, en aquellos casos en donde la infección progresa a formas graves con una carga viral elevada, la cantidad de radicales libres presentes se encuentra prominentemente elevados.^(3,4,5)

En el caso del COVID 19 sucede lo mismo, en la actualidad, existen muchos estudios dedicados al entendimiento de como el estrés oxidativo participa en la patogenia de la infección por Sars-CoV-2, es así que, cada día existe mayor evidencia de la gran importancia que desempeña en la replicación viral en el organismo.^(6,7) Su entendimiento, puede ser un factor clave para encontrar puntos vulnerables para el desarrollo de nuevas terapias y medicamentos con mayor eficacia. Es por estas razones que, el estudio del papel que pueden desempeñar los antioxidantes en disminuir los niveles de estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2, es un tema de gran importancia en la actualidad.⁽⁸⁾

MÉTODO

Se realizó un estudio no experimental y narrativo de tipo revisión bibliográfica, las bibliografías que se utilizarán serán de tipo revisiones sistemáticas, estudios clínicos, metaanálisis, estudios observacionales, reportes de caso, estudios clínicos y revisiones de libre acceso publicadas en los años 2020-2022 en la base de datos PUBMED.

Para la estrategia de búsqueda se utilizó en conjunto operadores boolean como: AND y OR combinandolas con palabras clave como “COVID-19”, “Oxidative Stress”, “Treatment”, y “Antioxidants”.

Por último, después de aplicar los filtros de selección, se incluyeron 10 artículos en el estudio.

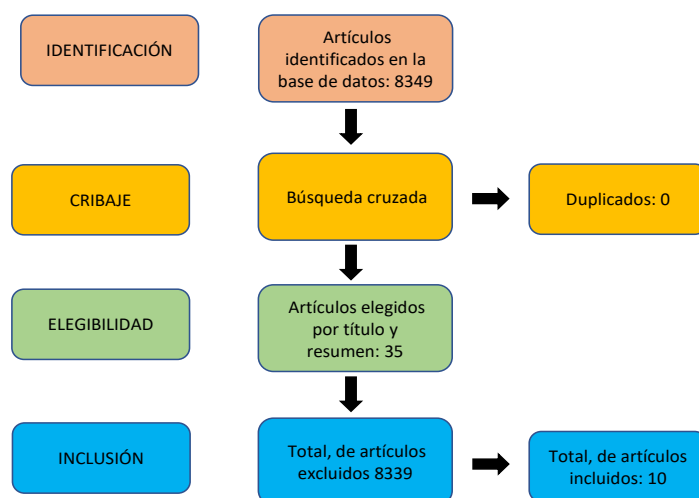


Figura 1. Proceso de selección de artículos incluidos en el estudio

RESULTADOS

En los diferentes estudios se encontró que los niveles de estrés oxidativo se encontraban elevados en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, a mayor gravedad de la enfermedad mayor era el grado de estrés oxidativo del paciente.⁽⁹⁾ La generación excesiva de ROS en el transcurso de la infección, termina por agotar los agentes antioxidantes endógenos de las células generando daño en los tejido diana del virus, incluyendo principalmente los que conforman el aparato cardiorrespiratorio.⁽¹⁰⁾

En un estudio prospectivo de cohortes en donde se consideró a 60 pacientes hospitalizados frente a 24 controles, se observó un aumento de la peroxidación lipídica y daño debido a estrés oxidativo y disminución de la GSH en los pacientes hospitalizados frente a los controles.⁽¹⁴⁾ De igual forma, en otro estudio se comparó los niveles de estrés oxidativo de 108 pacientes COVID-19 positivos hospitalizados frente a 28 controles y se encontró un aumento de los metabolitos del estrés oxidativo fue significativamente mas alto en pacientes COVID-19 frente a los pacientes controles.⁽¹²⁾

Una de las terapias planteadas en la reducción del estrés oxidativo en pacientes COVID-19 positivos, es el

uso de N-acetilcisteína como un precursor de GSH, el cual es el antioxidante de mayor abundancia en el cuerpo. En un estudio observacional y retrospectivo se pudo observar que los pacientes tratados con NAC a dosis altas se asociaron a una menor mortalidad.⁽¹⁶⁾ De igual forma en otro estudio aplicado a 10 pacientes se observó que la terapia con N-acetilcisteína reduce significativamente marcadores inflamatorios producidos por estrés oxidativo.⁽¹⁷⁾

DISCUSIÓN

Los niveles de estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2 se ven alterados por la influencia de distintos factores, uno de estos se debe a el aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno provenientes de un metabolismo alterado. Es así como lo describen Violi et al.⁽¹¹⁾ quienes realizaron un estudio donde encontraron que los niveles de Nox2, uno de los principales genes involucrados en la producción de especies reactivas del oxígeno, presentaban valores más elevados en pacientes COVID-19 positivos (n=182) frente a controles (n=91). Otro estudio que demostró un aumento del estrés oxidativo mediado por el aumento de la peroxidación lipídica, se realizó por Fernandez et al.⁽¹²⁾ donde se observó que el daño oxidativo celular mediado por un aumento en la peroxidación de carbonilo y lípidos era significativamente mayor en pacientes hospitalizados por infección SARS-CoV-2 (n=108) frente a controles (n=28), además, se asociaba a un mayor riesgo de intubación o muerte.

De forma similar, se relaciona con lo establecido por otros investigadores^(13,14,15) quienes de igual forma, encontraron en sus estudios la elevación de distintas moléculas involucradas en el aumento del estrés oxidativo, guardando una relación directa con la gravedad en la infección por SARS-CoV-2. Mete et al.⁽¹³⁾ menciona la elevación de óxido nítrico como uno de los principales mediadores de daño endotelial en pacientes COVID-19 positivos. Por otra parte, Kumar et al.⁽¹⁴⁾ y Atanosovska et al.⁽¹⁵⁾ relacionaron el aumento del estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2 a la deficiencia de glutatión y vitamina D respectivamente, donde establecen que durante la infección, la disposición de estas moléculas se ve reducida, predisponiendo al paciente a una elevación en los niveles de estrés oxidativo.

Tabla 1. Estudios sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes COVID-19 positivos

Autor/año/lugar	Título	Muestra	Estudio	Resultados	Quartil
Violi et al. ⁽¹¹⁾ , 2020, Italia	Activation of nox2 in covid 19	182 pacientes hospitalizados frente a 91 controles	Estudio de cohortes	Aumento del péptido soluble derivado de Nox2 en pacientes hospitalizados frente a pacientes de controles	Q1
Fernandez et al. ⁽¹²⁾ , 2021, España.	Lipid peroxidation as a hallmark of severity in patients with COVID-19	108 pacientes hospitalizados y 28 controles	Estudio de cohortes	Aumento de los metabolitos del estrés oxidativo fue significativamente mas alto en pacientes COVID-19 frente a los pacientes controles	Q1
Mete et al. ⁽¹³⁾ , 2021, Gaziantep.	Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol disulfide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients.	50 pacientes hospitalizados y 43 controles	Estudio de cohortes prospectivo	Aumento de los niveles de oxido nítrico y disminución de los niveles de tiol nativo y total en pacientes hospitalizados frente a controles	Q1
Kumar et al. ⁽¹⁴⁾ , 2021, Huston Texas.	Severe glutathione deficiency, oxidative stress, and oxidative damage in hospitalized adults with COVID-19: implications for Gl and NAC (glycine and N-acetylcysteine) supplementation.	60 pacientes hospitalizados y 24 controles	Estudio de cohortes	Aumento de la peroxidación lipídica y daño debido a estrés oxidativo y disminución de la GSH en los pacientes hospitalizado frente a los controles.	Q2
Atanasovska et al. ⁽¹⁵⁾ , 2021, Macedonia del Norte.	Vitamin D levels and markers of oxidative stress in hospitalized COVID-19 patients.	33 pacientes hospitalizados	Estudio de casos y controles	Aumento del estrés oxidativo en pacientes hospitalizados	Q2

Uno de los métodos terapéuticos que se encuentra en investigación para el manejo de infección por COVID-19 en estado moderados a graves, es el uso de antioxidantes, como es el caso de la N-acetilcisteína, cuyos beneficios están siendo investigados en varios estudios, uno de estos fue realizado por Izquierdo et al.⁽¹⁶⁾ quienes realizaron un estudio en 19 208 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por PCR, el grupo de pacientes que fue tratado con N-acetilcisteína por vía oral, se asoció a una menor mortalidad, a pesar de que este grupo estaba conformado por pacientes de edad avanzada y con mayor comorbilidades.

Otro estudio en donde se evidenció los beneficios del uso de N-acetilcisteína en el tratamiento de infección por SARS-CoV-2 fue realizado por Ibrahim et al.⁽¹⁷⁾ en donde utilizaron N-acetilcisteína por vía intravenosa como

método terapéutico en 10 pacientes con infección moderada a grave por SARS-CoV-2 en donde se observó una disminución significativa en los niveles de estrés oxidativo obteniendo beneficios notables en el uso de N-acetilcisteína como tratamiento de pacientes COVID-19 positivos, un dato de relevancia a destacar fue que en 6 pacientes en los cuales se interrumpió la terapia, hubo un rebote en la sintomatología.

Por otra parte, se realizaron estudios en donde, si bien no se produjeron efectos adversos en el uso de N-acetilcisteína, tampoco se pudo observar beneficios en su uso terapéutico para el tratamiento en infección por SARS-CoV-2, tal y como lo mencionan Alencar et al.⁽¹⁸⁾, Taher et al.⁽¹⁹⁾ y Chen et al.⁽²⁰⁾; quienes en sus estudios, el uso de N-acetilcisteína, no modificó la evolución de la enfermedad y los resultados eran similares frente a aquellos pacientes en los cuales no se utilizó N-acetilcisteína, con estos resultados, su uso estaría injustificado como tratamiento para la infección por COVID-19.

Tabla 2. Estudios sobre el uso de N-acetilcisteína en COVID-19

Autor/año/lugar	Título	Muestra	Estudio	Resultados	Quartil
Izquierdo et al. ⁽¹⁶⁾ , 2022, España.	Uso de N-acetilcisteína en dosis altas como tratamiento oral para pacientes hospitalizados con COVID-19	19208 pacientes	Estudio observacional y retrospectivo	Los pacientes tratados con NAC a dosis altas se asociaron a una menor mortalidad	Q2
Ibrahim et al. ⁽¹⁷⁾ , 2020, New York.	Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine	10 pacientes	Estudio prospectivo observacional	NAC redujo los marcadores inflamatorios producidos por estrés oxidativo de forma significativa	Q1
Alencar et al. ⁽¹⁴⁾ , 2020, Brazil.	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19	30 pacientes, 14 tratados con NAC y 16 controles	Ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo	No hubo ningún efecto adverso, sin embargo la administración de N-acetilcisteína no afectó la evolución de la infección	Q1
Taher et al. ⁽¹⁴⁾ , 2021, Irán.	A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID19-associated acute respiratory distress syndrome	92 pacientes, 45 placebo y 47 tratados con NAC	Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado	No existe mejoría en los pacientes tratados con NAC	Q2
Chen et al. ⁽²⁰⁾ , 2022.	Intravenous N-Acetylcysteine in Management of COVID-19: A Case Series	10 pacientes positivos para COVID-19	Serie de casos retrospectivos	No hay beneficios en la administración de NAC intravenoso	Q2

CONCLUSIONES

Los datos recolectados señalan que la defensa antioxidante se ve comprometida durante la infección por SARS-CoV-2, lo cual se le puede ameritar a dos causas, por una parte, existe una elevación en la producción de especies reactivas del oxígeno, lo cual aumenta el estrés oxidativo generando daños a nivel tisular, y por otra, el agotamiento de las concentraciones de antioxidantes endógenos que dispone el cuerpo para combatir el estrés oxidativo. El uso de N-acetilcisteína dentro de la línea de tratamiento para combatir la infección por COVID-19 sigue siendo un tema que se encuentra en discusión, ya que si bien existen inconsistencias en su grado de eficacia como un complemento en la infección por Sars-CoV-2 todos los estudios realizados hasta la fecha coinciden en el perfil de seguridad que demuestra que no guarda relación en cuanto a la dosis administrada o a la vía de administración que se utilice, a pesar de esto, la mayoría de los estudios realizados en personas han sido pequeños en escala y no tienen grupos de comparación adecuados para llegar a una conclusión definitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps, and T cell suppression. *Adv Biol Regul* 2020;77:100741. <http://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100741>
- Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, Laatsch B, Narkiewicz-Jodko A, Johnson B, Liebau J, Bhattacharyya S, Hati S. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J* 2020 Dec;39(6):644-656. <http://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8>
- Zendelovska D, Atanasovska E, Petrushevska M, Spasovska K, Stevanovikj M, Demiri I, Labachevski N. Evaluation of oxidative stress markers in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. *Rom J Intern Med* 2021 Nov 20;59(4):375-383. <http://doi.org/10.2478/rjim-2021-0014>

4. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses* 2018 Jul 26;10(8):392. <http://doi.org/10.3390/v10080392>
5. Standl F, Jöckel KH, Brune B, Schmidt B, Stang A. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis* 2021 Apr;21(4):e77. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30648-4](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30648-4)
6. Martínez I, García-Carpizo V, Guijarro T, García-Gomez A, Navarro D, Aranda A, Zambrano A. Induction of DNA double-strand breaks and cellular senescence by human respiratory syncytial virus. *Virulence* 2016 May 18;7(4):427-42 <http://doi.org/10.1080/21505594.2016.1144001>
7. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc)* 2020 Dec;85(12):1543-1553. <http://doi.org/10.1134/S0006297920120068>
8. To EE, Broughton BR, Hendricks KS, Vlahos R, Selemidis S. Influenza A virus and TLR7 activation potentiate NOX2 oxidase-dependent ROS production in macrophages. *Free Radic Res* 2014 Aug;48(8):940-7. <http://doi.org/10.3109/10715762.2014.927579>
9. Ye S, Lowther S, Stambas J. Inhibition of reactive oxygen species production ameliorates inflammation induced by influenza A viruses via upregulation of SOCS1 and SOCS3. *J Virol* 2015 Mar;89(5):2672-83. <http://doi.org/10.1128/JVI.03529-14>
10. Alwazeer D, Liu FF, Wu XY, LeBaron TW. Combating Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19 by Molecular Hydrogen Therapy: Mechanisms and Perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021 Oct 4;2021:5513868. <http://doi.org/10.1155/2021/5513868>
11. Violi F, Oliva A, Cangemi R, Ceccarelli G, Pignatelli P, Carnevale R. Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biol* 2020 Sep;36:101655. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101655>
12. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021 Nov 6;48:102181 <http://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102181>
13. Mete AÖ, Koçak K, Saracaloglu A, Demiryürek S, Altınbaş Ö, Demiryürek AT. Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients. *Eur J Pharmacol* 2021 Sep 15;907:174306. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174306>
14. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG, Sekhar RV. Severe Glutathione Deficiency, Oxidative Stress and Oxidant Damage in Adults Hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants (Basel)* 2021 Dec 27;11:50. <http://doi.org/10.3390/antiox11010050>
15. Atanasovska E, Petrusevska M, Zendelovska D, Spasovska K, Stevanovikj M, Kasapinova K. Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-19. *Redox Rep* 2021 Dec;26(1):184-189. <http://doi.org/10.1080/13510002.2021.1999126>
16. Izquierdo JL, Soriano JB, González Y, Lumbreras S, Ancochea J, Echeverry C. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci Prog* 2022 Jan-Mar;105(1):368504221074574. <http://doi.org/10.1177/00368504221074574>
17. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol* 2020 Oct;219:108544. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108544>
18. de Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD, Chaves CE, Fukuhara MA, da Silva EA. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial With N-acetylcysteine for Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021 Jun 1;72(11):e736-e741. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa1443>
19. Taher A, Lashgari M, Sedighi L, Rahimi-Bashar F, Poorolajal J, Mehrpooya M. A pilot study on intravenous

N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID19-associated acute respiratory distress syndrome. Pharmacol Rep 2021 Dec;73(6):1650-1659. <http://doi.org/10.1007/s43440-021-00296-2>

20. Chen B, Raja K, Pierre-Louis F, Patel M, Patel R, Kang S. Intravenous N-Acetylcysteine in Management of COVID-19: A Case Series. J Pharm Pract 2022 Mar 24:8971900221080283. doi: <http://doi.org/10.1177/08971900221080283>

FINANCIACIÓN

Sin financiación

CONFLICTO DE INTERÉS

Sin conflictos de interés

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito, Danilo Gustavo Muñoz Palomeque.

Investigación: Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito, Danilo Gustavo Muñoz Palomeque.

Metodología: Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito, Danilo Gustavo Muñoz Palomeque.

Administración del proyecto: Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito, Danilo Gustavo Muñoz Palomeque.

Redacción-borrador original: Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito, Danilo Gustavo Muñoz Palomeque.

Redacción, revisión y edición: Ivan Ronaldo Quilambaqui Brito, Danilo Gustavo Muñoz Palomeque.