

EL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

María Elena González Fraguela¹,
Mariana Giselle Muñoz González²,
Alejandra Prieto Frómeta²,
Lidia Leonor Cardellá Rosales³

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”
Escuela Latinoamericana de Medicina

RESUMEN

La neumonía causada por coronavirus, que se originó en Wuhan, China, a finales del 2019, se ha extendido por todo el mundo convirtiéndose en una pandemia. Desafortunadamente, el tratamiento con antivirales y otros fármacos, no ha evidenciado un beneficio claro. El objetivo de esta revisión es presentar algunos resultados que han demostrado la participación del estrés oxidativo en la fisiopatología de las infecciones virales y su posible implicación en la COVID-19. El incremento sostenido de las especies reactivas del oxígeno (ERO) conduce a un estado pro-oxidante celular que induce una intensa respuesta inflamatoria conocida como “tormenta de citoquinas” y está vinculada con los estadios más críticos en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. En este sentido se sugiere el uso de la terapia antioxidante como medida complementaria al tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno, glutatión, terapia antioxidante.

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) continúa afectando a millones de personas en todo el planeta con una elevada letalidad, desde que fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud. ^[1]

Se ha reportado que la mayoría de las personas infestadas por el SARS-CoV-2 son asintomáticos o desarrollan una enfermedad leve y/o moderada. ^[2] Solo el 14 % y el 5 % evolucionan hacia los estadios más graves o críticos de la COVID-19 respectivamente. ^[3]

Esta infección está asociada con síntomas respiratorios que pueden evolucionar hacia una neumonía intersticial con daño irreversible en el tejido pulmonar que genera secuelas graves o conduce a la muerte. ^[4]

Está muy bien identificado que entre los casos infestados que evolucionan hacia la gravedad se encuentran las personas de la tercera edad, que en su gran mayoría presentan como factor de riesgo comorbilidades como la diabetes, la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares. ^[5]

En estas enfermedades el estrés oxidativo constituye un mecanismo etiopatogénico ampliamente demostrado ^[6,7] y pudiera ser una de las explicaciones de la severidad de la COVID-19 en pacientes con edades avanzadas.

El estrés oxidativo es una situación dinámica y compleja caracterizada por un desbalance entre la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) y

Artículos de Revisión

la disponibilidad y acción de los antioxidantes. Cuando el exceso en la generación de ERO sobrepasa las capacidades de los sistemas antioxidantes, estamos en presencia de un estado metabólico de estrés oxidativo el cual está asociado a la generalidad de las enfermedades que exhiben una alta morbimortalidad. [8]

El SARS-CoV-2, probablemente como otros virus RNA, induce estrés oxidativo para replicar su genoma y desarrollar la enfermedad, [9] lo que pudiera ser fácilmente demostrado evaluando algunos marcadores de estrés oxidativo en sangre de personas enfermas de COVID-19.

Una posible “tormenta oxidativa” no debería descartarse en estos pacientes, con los consecuentes efectos nocivos que generan las ERO, las cuales conducen a modificaciones oxidativas de las principales biomoléculas y afectan la función de enzimas, canales iónicos y receptores ubicados en las membranas celulares. [10]

La peroxidación lipídica ocasiona una disminución en la insaturación de los lípidos de membrana y pudiera originar la pérdida de la fluidez y de la homeostasis iónica de las membranas alveolares y por consiguiente el deterioro de la función pulmonar. [11]

La necesidad de intervenciones exitosas en el manejo de la COVID-19 requiere profundizar en la comprensión de las complejas interacciones virus-hospedero y en particular en los mecanismos moleculares redox activados en las infecciones virales, lo cual nos permitirá un mayor control y tratamiento de la actual pandemia.

Metabolismo oxidativo. Especies reactivas del oxígeno (ERO) y sistemas antioxidantes

La fuente endógena de ERO más importante es el sistema de

transporte de electrones mitocondrial que utiliza el 90 % del oxígeno consumido para la fosforilación oxidativa, la cual involucra una secuencia de electrones a través de los componentes de cada complejo. Debido a este elevado flujo electrónico, es inevitable el escape de especies químicas inestables que resulta en la formación de ERO fundamentalmente en el complejo mitocondrial I y III. [12]

El radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) surge de la transferencia de un electrón al oxígeno y su generación mitocondrial ocurre mayoritariamente durante la transferencia de electrones del complejo I a la ubiquinona. Con la reducción del $O_2^{\bullet-}$ se forma el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El H_2O_2 no es un radical porque no contiene electrones sin aparear, sin embargo es potencialmente peligroso debido a su facilidad para atravesar libremente las membranas y de este modo difundir a otro compartimento diferente al que le dio origen. El H_2O_2 puede reaccionar con el radical $O_2^{\bullet-}$ y formar radical hidroxilo ($\bullet OH$) y oxígeno molecular, transformación conocida como reacción de Haber-Weiss. [13] Otra vía de generación del $\bullet OH$ transcurre mediante la reacción de Fenton en la que tiene lugar la reducción de H_2O_2 por iones metálicos como el hierro y el cobre. [14]

El radical $\bullet OH$ es el más potente y dañino que se genera en los sistemas biológicos. Al no contar con carga eléctrica neta, ingresa a las membranas y ataca a las cadenas grasas polinsaturadas, iniciando la cascada de reacciones de la peroxidación lipídica. Este proceso provoca cambios en la fluidez, permeabilidad e integridad de las membranas que pueden conducir a la lisis celular. Además, el radical $\bullet OH$ reacciona con los residuos monosacarídicos del ADN y con los residuos aromáticos y sulfidrílicos de las proteínas alterando la estructura tridimensional de estas moléculas, y de esta forma, su estabilidad y funcionamiento. [15]

Entre las principales líneas de defensa en la eliminación de las ERO se encuentran un grupo de enzimas, tales como: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y las enzimas relacionadas con el metabolismo del glutatión (GSH). La SOD cataliza la formación de H_2O_2 y oxígeno a partir

del O₂^{•-}. El efecto protector de la SOD solo se logra con la participación consecutiva de otras dos enzimas que degradan al H₂O₂ generado por la reacción de la SOD: la CAT y la Glutación Peroxidasa (GPx).^[16]

La GPx cataliza con alta especificidad la descomposición del H₂O₂ a agua y de peróxidos orgánicos a los correspondientes alcoholes, mediante el uso del GSH como donador de electrones. La enzima dependiente de selenio es la enzima principal que participa en la degradación de los peróxidos en los tejidos,^[17] con lo cual compite con la reacción de Fenton en el consumo de H₂O₂; y se evita así la formación del radical •OH.

La glutatión reductasa (GRD) cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) utiliza NADPH (del inglés nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced), lo que mantiene la concentración de GSH en la célula. Por último, la glutatión-S-transferasa conjuga el GSH con muchos compuestos orgánicos, puede reducir hidroperóxidos y también detoxifica el 4-hidroxinonal, un producto de la peroxidación lipídica.^[18]

Por otra parte, existen sustancias de bajo peso molecular que son capaces de neutralizar espontáneamente a las ERO y a los productos derivados de la acción de éstas. Entre estos compuestos antioxidantes están: el β -caroteno, el ácido retinoico, el ácido ascórbico, el α -tocoferol, la coenzima Q, los quelantes de hierro como la ferritina, el ácido úrico, la melatonina y los tioles como el ácido dihidrolipoico y el glutatión (GSH).^[19]

Metabolismo y principales funciones antioxidantes del GSH

El GSH se sintetiza en el citosol mediante dos etapas que requieren ATP. La primera etapa de su síntesis se cataliza por la γ -glutamil-cisteína sintetasa (GCS) y consiste en una condensación del grupo γ -carboxilo del glutamato con el grupo γ -amino de la cisteína. El segundo paso es similar, el grupo γ -carboxilo de la cisteína es activado a la forma fosfato de acilo que permite la condensación de la glicina, reacción que cataliza la GSH sintetasa.^[20]

A pesar de sintetizarse exclusivamente en el citosol, el GSH se encuentra distribuido en algunos organelos como el retículo endoplasmático, el núcleo y la mitocondria. En cada uno de ellos la relación GSH/ glutatión oxidado (GSSG) es diferente, lo que garantiza su correcto funcionamiento. En el núcleo, el GSH

mantiene en su forma reducida a los grupos sulfhidrilos de las proteínas necesarios para la reparación del ADN. Por otra parte, en el retículo endoplasmático, se encuentra de manera predominante la forma GSSG, lo que permite la formación de puentes disulfuro y el plegamiento adecuado de las proteínas durante su síntesis. En la mitocondria, la concentración de GSH es similar a la citosólica, lo cual es de gran importancia ya que este organelo está directamente expuesto a las ERO.^[21]

En las células, el GSH cumple la función de neutralizar las especies químicas electrofílicas, que incluye a las ERO, mantiene el potencial redox celular y regula la señalización celular antioxidante.^[22] De la misma forma, esta molécula participa en las vías de regulación de la apoptosis, modula el funcionamiento de receptores ionotrópicos.^[23]

El estrés oxidativo en la fisiopatología de las infecciones virales. Principales hallazgos en la COVID 19.

Los virus usan la maquinaria celular para replicar su genoma y producir las proteínas virales⁽²⁴⁾. El estado redox celular puede afectar el desarrollo y la progresión de la infección viral a través de la pérdida de la homeostasis oxidativa y la activación de la respuesta inflamatoria.^[25]

Un desbalance hacia las condiciones pro-oxidantes intracelulares constituye un aspecto clave del ciclo de vida de la mayoría de las infecciones virales como ha sido observado en la infección provocada por el virus de la hepatitis viral tipo C y por el virus de la inmunodeficiencia humana.^[26]

Checoni P y col.^[27] demostraron

Artículos de Revisión

que el virus de la influenza induce estrés oxidativo con un incremento de las ERO y se acompaña de una disminución en las concentraciones de GSH en los pacientes estudiados. Esta investigación confirmó que el estado redox celular favorecía la replicación viral y se correlacionaba con la severidad de la enfermedad.

La producción de ERO en el ciclo viral es mediada por la actividad de la enzima NADPH oxidasa que pertenece a la familia de las NOX y que consisten en 5 isoformas, desde la NOX 1 hasta la NOX 5 las cuales se expresan en muchos tipos celulares.^[28]

Las células incrementan la actividad NOX 2 en respuesta a las infecciones virales. Ha sido demostrado que la disminución de la actividad enzimática o la ausencia de la enzima induce una menor inflamación y daño del tejido pulmonar en las infecciones por el virus de la influenza tipo A, lo que demuestra el papel relevante de esta enzima en el control de la infección viral.^[29]

Otra evidencia que involucra el papel de las ERO en las infecciones virales es la activación del factor nuclear kB (NFkB) en condiciones oxidantes, promovido por la acción de la NOX 2 en pacientes infectados por el virus sincitial respiratorio y la parainfluenza de Sendai.^[30]

La señalización redox intracelular que resulta en la activación del NF-kB activa la expresión de mediadores proinflamatorios como la ciclooxigenasa, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquinas (IL) IL-6 y IL-1 α entre otras e intensifica la respuesta inflamatoria. Este estado es conocido como “tormenta de citoquinas” y se ha observado en los casos más críticos de la COVID -19.^[31]

En este caso los agentes oxidantes provenientes de leucocitos fagocíticos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos invaden el tejido promoviendo la citotoxicidad, degradan componentes celulares esenciales y la pérdida del balance proteasa / antiproteasa en el tejido intersticial.^[32]

Otro miembro de la familia NOX, la NOX 4 está involucrada en la replicación viral en las células epiteliales del pulmón a través de la inducción de ERO. Esta isoforma enzimática activa el factor ERK (del inglés, extracelular signal-regulated kinase) a través de cascadas de señalización redox y promueve la salida nuclear de la ribo-proteína y por ende la propagación de la infección viral.^[33]

Recientemente, Meng y col. demostraron que la formación de ERO derivadas de la activación de la NOX 4 está modulada por la enzima convertidora de la angiotensina 2 que como se conoce constituye el receptor principal del SARS-CoV-2 que causa la actual pandemia COVID 19.^[34]

Por otra parte, el GSH tiene una función crucial en los procesos de señalización celular de la respuesta inmune innata.^[35] Durante las infecciones virales se produce la disminución intracelular de GSH lo que provoca un estado de estrés oxidativo transitorio en la célula y una oxidación incompleta de los sustratos en la mitocondria. Este ambiente celular provoca una inhibición significativa de la actividad de algunas enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, entre ellas la α -cetoglutarato deshidrogenasa y del complejo I y II mitocondria,^[36] lo que conduce a la disminución en la producción de ATP e implica un aumento en la generación de H₂O₂ y radical •OH.

En varias infecciones virales se ha verificado que la molécula de GSH se escinde una vez que se produce la fusión del virus con la membrana celular lo que origina una disminución de su concentración y de la actividad antioxidante.^[37] La formación de la proteína viral utiliza la cisteína proveniente del GSH y ya en retículo endoplasmático se produce la formación de puentes disulfuro con el plegamiento y maduración adecuados de las glicoproteínas virales durante su síntesis.^[38]

Igualmente, la deficiencia selectiva de la enzima

glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), enzima limitante del ciclo de las pentosas, está asociada con una elevada susceptibilidad a las infecciones virales.^[39] El ciclo de las pentosas constituye la vía principal que provee los equivalentes de reducción para mantener la forma reducida del GSH, necesaria para su acción antioxidante. Se ha demostrado recientemente que ratones manipulados genéticamente que no expresan la enzima G6PD presentan una elevada susceptibilidad a la infección por el coronavirus HCoV humano.

^[40] De la misma forma se ha reportado que sujetos con deficiencia en la actividad de esta enzima son susceptibles a infestarse más fácilmente del virus de la Hepatitis tipo A y E que los sujetos controles.^[41]

Polonikov A y col.^[42] evaluaron algunos indicadores de estrés oxidativo y las concentraciones de GSH en muestras de sangre de pacientes con un estadio clínico de moderado a severo de la COVID-19. Los autores señalaron una reducción en la concentración del antioxidante y una elevada relación de ERO/GSH de los pacientes con respecto a los individuos controles. A su vez, Horowitz y col.^[43] publicaron la eficacia de la terapia con precursores y/o análogos del GSH, como la N acetil-cisteína (NAC), en la recuperación de la disnea asociada a la neumonía por COVID-19.

Por tanto, existen estudios que reportan las propiedades antivirales del GSH y la capacidad de esta molécula antioxidante para inhibir estadios del ciclo viral, lo que disminuye la carga viral y reduce la liberación masiva de citoquinas en las células del pulmón de pacientes con diferentes infecciones por virus.

Desde el punto de vista clínico, existen reportes en la literatura que señalan el incremento de las ERO en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el daño pulmonar agudo y el síndrome respiratorio agudo.^[44] El estado pro-oxidante está asociado con un incremento de citoquinas proinflamatorias por las células epiteliales de los bronquios, los cuales activan macrófagos y neutrófilos resultando en daño endotelial con excesiva permeabilidad capilar y edema pulmonar que culmina con el colapso de las vías respiratorias.^[45]

En modelos experimentales y en humanos con shock séptico severo, una complicación que acontece en algunas enfermedades virales y también en la COVID-19, existe una alta producción del radical O₂⁻ y de peroxinitrito que contribuyen al fallo multiorgánico.

^[46] El ambiente celular en este estado metabólico, provoca una disfunción en los procesos de respiración celular, fallo energético de la mitocondria y la pérdida de la capacidad de síntesis de ATP.

Las evidencias referidas anteriormente sugieren que el déficit de GSH y el estrés oxidativo están involucrados en el mecanismo molecular de las infecciones virales y podría constituir un blanco esencial para desarrollar estrategias efectivas que controlen las infecciones virales entre ellas el SARS-CoV-2 causante de la actual pandemia.

Terapia antioxidante como soporte en el tratamiento de la COVID-19

Los beneficios de la terapia antioxidante en el síndrome respiratorio agudo y en el daño pulmonar secundario a afecciones respiratorias son conocidos. Un estudio del grupo de Soto ME y col.^[47] en pacientes con sepsis pulmonar tratados con diversos compuestos antioxidantes, reportaron una recuperación clínica estadísticamente significativa respecto al grupo control. En la lucha contra la COVID-19 la terapia con antioxidantes pudiera ser de utilidad como medida complementaria vinculado a otras estrategias farmacológicas. Son compuestos en su mayoría de origen natural, con propiedades antivirales y antiinflamatorias que mejoran la respuesta del sistema inmunológico.

A continuación describiremos algunos compuestos antioxidantes con posibilidades en el tratamiento de la COVID-19.

N acetil-cisteína (NAC)

Estudios preclínicos han propuesto el uso de la NAC, un precursor del GSH, como una estrategia para disminuir

Artículos de Revisión

el estrés oxidativo vinculado al daño pulmonar. Se ha observado que la administración de este compuesto disminuye los niveles de citoquinas como la IL-8, IL-6, TNF- α lo que mantiene un adecuado control de la respuesta inmune, acorta el tiempo de ventilación mecánica, mejora los marcadores hemodinámicos y disminuye la estadía en cuidados intensivos de los pacientes estudiados.^[48]

Vitamina C

Es una vitamina hidrosoluble, cofactor esencial en numerosas reacciones enzimáticas que median una variedad de funciones biológicas esenciales. Se considera un poderoso antioxidante con propiedades antiinflamatorias, antivirales y posibles efectos antimutagénicos.^[49]

Recientemente predomina un interés significativo en el uso de vitamina C para el tratamiento de pacientes hemodinámicamente inestables como en las quemaduras de gran intensidad y el shock séptico.

En estudios con animales se ha demostrado que la vitamina C aumenta la resistencia a la infección causada por el coronavirus y también modifica la susceptibilidad a la infección.^[50] Nathens y col.^[51] administraron 1 g de ácido ascórbico cada 8 h combinado con vitamina E oral durante 28 días en 594 pacientes quirúrgicamente críticos y encontraron una incidencia significativamente menor de lesión pulmonar aguda y fallo multiorgánico. La vitamina C intravenosa (i.v) se empleó en China contra la COVID-19. En Zhongnan Hospital de la Wuhan University se ha registrado un ensayo clínico en fase 2 para verificar su eficacia (identificador: NCT04264533):

en dicho estudio los pacientes con COVID-19 recibieron 24 g de vitamina C i.v. al día durante 7 días debido a que su uso continuo logró una mejora significativa en el índice de oxigenación.^[52]

Ozonoterapia

La efectividad del ozono contra los patógenos es bien reconocida. Debido a sus propiedades biológicas, la ozonoterapia puede desempeñar un posible papel en la terapia de la COVID-19 como complemento de los regímenes de tratamiento estándar. La eficacia terapéutica de la ozonoterapia se debe al estrés oxidativo controlado y moderado producido por las reacciones que genera con varios componentes biológicos.^[53]

Específicamente, los coronavirus son ricos en cisteína y requieren de los grupos sulfidrilos reducidos e intactos en su envoltura para la fusión y entrada celular.⁽⁵⁴⁾ Los peróxidos creados por la administración de ozono oxidan las cisteínas^(55,56). De esta forma la administración de ozono muestra efectos antivirales a largo plazo que pueden servir para reducir aún más la carga viral.

Además de su acción inmunomoduladora, el ozono es capaz de estimular la liberación de óxido nítrico, un vasodilatador con acción antiagregante plaquetario en la microcirculación por lo que pudiera constituir una terapia ideal para los pacientes con COVID-19.

Conclusiones

La necesidad de novedosas y más tempranas intervenciones en el manejo de la COVID-19 exige una mayor comprensión de los mecanismos moleculares que acontecen en el desarrollo y la progresión de las infecciones virales. La pérdida de la homeostasis oxidante genera especies radicales que degradan componentes celulares esenciales e inducen una intensa respuesta inflamatoria en el tejido dañado, lo cual está relacionado con los estadios más críticos de la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 1-4. doi: 10.1002/jmv.25728.
2. König, R.; Stertz, S.; Zhou, Y.; Inoue, A.; Ho_mann, H.H.; Bhattacharyya, S.; Alamares, J.G.; Tscherne, D.M.; Ortigoza, M.B.; Liang, Y.; et al. Human host factors required for influenza virus replication. *Nature* 2010, 463, 813–817.
3. Wu, Z., and McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323, 1239.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420-422. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
5. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., and Zhou, Y. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 94, 91–95.
6. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., and Cao, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395, 1054–1062.
7. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3). DOI:10.1183/13993003.01794-2017
8. Betteridge, D. J. What is oxidative stress? *Metab. Clin. Exp.* 2000; 49 (2 Suppl 1), 3–8.
9. Nencioni, L.; Sgarbanti, R.; Amatore, D.; Checconi, P.; Celestino, I.; Limongi, D.; Anticoli, S.; Palamara, A.T.; Garaci, E. Intracellular redox signaling as therapeutic target for novel antiviral strategy. *Curr. Pharm. Des.* 2011, 17, 3898–3904.
10. Pisoschi, A. M., and Pop, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 97, 55–74.
11. Conner, E.M.; Grisham, M.B. Inflammation, free radicals and antioxidants. *Nutrition* 1996, 12, 274–277.
12. Eve Michelle Simcox, Amy Katherine Reeve. Energy Provision by Oxidative Phosphorylation. In: Amy K.Reeve, Eve M.Simcox, Michael R.Duchen, Doug M.Turnbull, editors. *Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders*. Second ed. UK: Springer International Publishing 2016; 2016. p. 1-380.
13. Devine MJ, Kittler JT. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:63-80.
14. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter . *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:329-45.
15. Pouillot A, Polla A, Polla BS. Iron and iron chelators: a review on potential effects on skin aging. *Curr Aging Sci* 2013 Dec;6(3):225-31.
16. Lacoste MG, Ponce IT, Golini RL, Delgado SM, Anzulovich AC. Aging modifies daily variation of antioxidant enzymes and oxidative status in the hippocampus. *Exp Gerontol* 2017 Feb;88:42-50. doi: 10.1016/j.exger.2016.12.002. Epub@2016 Dec 6.:42-50.
17. Aoyama K, Nakaki T. Glutathione in Cellular Redox Homeostasis: Association with the Excitatory Amino Acid Carrier 1 (EAAC1). *Molecules* 2015 May 14;20(5):8742-58.
18. Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med* 2012 Feb 1;52(3):539-55.
19. Mari M, Morales A, Colell A, Garcia-Ruiz C, Kaplowitz N, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 2013 May;1830(5):3317-28.
20. Nakaki T. [Control mechanism for the glutathione level in neurons]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2012 Apr;139(4):186.
21. Ballatori N, Krance SM, Marchan R, Hammond CL. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol Aspects Med* 2009 Feb;30(1-2):13-28.
22. Lewerenz J, Maher P. Control of redox state and redox signaling by neural antioxidant systems. *Antioxid Redox Signal* 2011 Apr 15;14(8):1449-65.
23. Keating DJ. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, regulation of exocytosis and their relevance to neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 2008 Jan;104(2):298-305.
24. Garaci, E. Intracellular redox signaling as therapeutic target for novel antiviral strategy. *Curr. Pharm. Des.* 2011, 17, 3898–3904.
25. Neuman, B.W.; Buchmeier, M.J. Supramolecular architecture of the coronavirus particle. *Adv. Virus Res* 2016, 96, 1–27.
26. Routy, J.P.; Angel, J.B.; Patel, M.; Kanagaratham, C.; Radzioch, D.; Kema, I.; Gilmore, N.; Ancuta, P.; Singer, J.; Jenabian, M.A. Assessment of chloroquine as a modulator of immune activation to improve CD4 recovery in immune nonresponding HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2015, 16, 48–56.
27. Checconi P, De Angelis M., Marcocci ME. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 4084; doi: 10.3390/ijms21114084.
28. Bedard, K.; Krause, K.Z. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 245–313.
29. To, E.E.; Vlahos, R.; Luong, R.; Halls, M.L.; Reading, P.C.; King, P.T.; Chan, C.; Drummond, G.R.; Sobey, C.G.; Broughton, B.R.S.; et al. Endosomal NOX2 oxidase exacerbates virus pathogenicity and is a target for antiviral therapy. *Nat. Commun.* 2017, 8, 69.
30. Fink, K.; Duval, A.; Martel, A.; Soucy-Faulkner, A.; Grandvaux, N. Dual role of NOX2 in respiratory syncytial virus-induced activation of NF- κ B in airway epithelial cells. *J. Immunol.* 2008, 180, 6911–6922.
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1033-1034.
32. Elbim, C.; Pillot, S.; Prevost, M.H.; Preira, A.; Girard, P.M.; Rogine, N.; Matusani, H.; Hakim, J.; Israel, N.; Gougerot-Pocidallo, M.A. Redox and activation status of monocytes from human immunodeficiency virus-infected patients: Relationship with viral load. *J. Virol.* 1999, 73, 4561–4566.
33. Kuba, K.; Imai, Y.; Rao, S.; Gao, H.; Guo, F.; Guan, B.; Huan, Y.; Yang, P.; Zhang, Y.; Wei, D.; et al. Crucial role of angiotensin converting

Artículos de Revisión

enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005, 11, 875–879.

34. Meng, Y.; Li, T.; Zhou, G.S.; Chen, Y.; Yu, C.H.; Pang, M.X.; Li, W.; Li, Y.; Zhang, W.Y.; Li, X. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/mas axis protects against lung fibroblast migration and lung fibrosis by inhibiting the NOX4-derived ROS-mediated RhoA/Rho kinase pathway. *Antioxid. Redox. Signal.* 2015, 22, 241–258.
35. Diotallevi, M.; Checoni, P.; Palamara, A.T.; Celestino, I.; Coppo, L.; Holmgren, A.; Abbas, K.; Peyrot, F.; Mengozzi, M.; Ghezzi, P. Glutathione fine-tunes the innate immune response toward antiviral pathways in a macrophage cell line independently of its antioxidant properties. *Front. Immunol.* 2017, 8, 1239.
36. Forman, H.J. Glutathione-From antioxidant to post-translational modifier. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016, 595, 64–67.
37. Palamara, A.T.; Perno, C.F.; Aquaro, S.; Buè, M.C.; Dini, L.; Garaci, E. Glutathione inhibits HIV replication by acting at late stages of the virus life cycle. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1996, 12, 1537–15341.
38. Lee, I.K.; Lee, S.A.; Kim, H.; Won, Y.S.; Kim, B.J. Induction of endoplasmic reticulum-derived oxidative stress by an occult infection related S surface antigen variant. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 6872–6883.
39. Gotsman, I.; Muszkat, M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001, 16, 1239–1243.
40. Monga, A.; Makkar, R.P.; Arora, A.; Mukhopadhyay, S.; Gupta, A.K. Case report: Acute hepatitis E infection with coexistent glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Infect. Dis.* 2003, 14, 230–231.
41. Qu, C.; Zhang, S.; Li, Y.; Wang, Y.; Peppelenbosch, M.P.; Pan, Q. Mitochondria in the biology, pathogenesis and treatment of hepatitis virus infections. *Rev. Med. Virol.* 2019, 29, 2075.
42. Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect. Dis.* 2020. <https://dx.doi.org/10.1021/acinfecdis.0c00288>.
43. Horowitz, R. I., Freeman, P. R., and Bruzzese, J. (2021) Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med. Case Rep* 30, 101063.
44. Singh, V.P.; Aggarwal, R.; Singh, S.; Banik, A.; Ahmad, T.; Patnaik, B.R.; Nappanveetil, G.; Singh, K.P.; Aggarwal, M.L.; Ghosh, B.; et al. Metabolic syndrome is associated with increased oxo-nitrative stress and asthma-like changes in lungs. *PLoS ONE* 2015, 10, e0129850.
45. Han, S.; Xu, J.; Guo, X.; Huang, M. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018, 45, 84–93.
46. Rivers, E.P.; McIntyre, L.; Morro, D.C.; Rivers, K.K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: Taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005, 173, 1054–1065.
47. Soto ME., Guarner-Lans V., Soria-Castro E., Manzano L., Perez Torres I. Is Antioxidant Therapy a Useful Complementary Measure for Covid-19 Treatment? An Algorithm for Its Application. *Medicina* 2021; 56, 386; doi: 10.3390/medicina56080386.
48. Koxsel, O.; Cinel, I.; Tamer, L.; Cinel, L.; Ozdulger, A.; Kanik, A.; Ercan, B.; Oral, U. N-acetylcysteine inhibits peroxynitrite-mediated damage in oleic acid-induced lung injury. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004, 17, 263–270.
49. Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Adv Exp Med Biol* 1990; 264:155-63. [PMID; 1; 2244489 DOI: 10.1007/978-1-4684-5730-8 24.
50. Lee, J.H.; Oh, M.; Seok, J.H. Antiviral effects of black raspberry (*Rubus coreanus*) seed and its gallic acid against influenza virus infection. *Viruses* 2016, 8, 157.
51. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2002; 236:814---22.
52. Shanghai Expert Group on Clinical Treatment of New Coronavirus Diseases. Expert Consensus on Comprehensive Treatment of Coronavirus Diseases in Shanghai in 2019 [J /OL]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2020; 38 (2020-03-01). Disponible en: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0016.
53. Baeza-Noci J, Cabo-Soler JR, Moraleda-Gómez M, Menéndezcepero S, Re L. Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias. *World Federation of Ozone Therapy - WFOT. Bolonia: WFOT; 2015.* Disponible en: <https://www.wfoot.org/wpcontent/uploads/2016/01/WFOT-OZONE-2015-ESP>.
54. Madu IG, Belouzard S, Whittaker GR. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology.* 2009; 393:265---71.
55. Dussault PH, George AD, Trullinger TK. Peroxides as oxidative enzyme inhibitors: Mechanism-based inhibition of a cysteine protease by an amino acid ozonide. *Bioorg Med Chem Lett.* 1999; 9:3255-8.
56. Rhee SG, Bae YS, Lee SR, Kwon J. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation, *Sci. STKE.* 2017; 53:PE1, October 10. handle/10644/1364

ABSTRACT

Pneumonia caused by the coronavirus, which originated in Wuhan, China, in late 2019, has spread around the world, becoming a pandemic. Unfortunately, treatment with antivirals and other drugs has not shown a clear benefit. The objective of this review is present some results that have demonstrated the participation of oxidative stress in the pathophysiology of viral infections and its possible implication in COVID-19. The sustained increase in reactive oxygen species (ROS) leads to a cellular pro-oxidant state that induces an intense inflammatory response known as “cytokine storm” and is linked to the most critical stages in patients infected by SARS-CoV-2. In this sense, the use of antioxidant therapy suggested as a complementary measure to the treatment of this disease.

Keywords: COVID-19, oxidative stress, reactive oxygen species, glutathione, antioxidant therapy.

