

PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 21 de Marzo, 2020

Tratamiento Intravenoso de Vitamina C en Dosis Altas para COVID-19

Por Adnan Erol, M.D.

(OMNS 21 de marzo de 2020) La evidencia sobre la neumonía COVID-19 y el conocimiento bien establecido sobre afecciones relacionadas sugiere que es causada por la hiperactivación de las células efectoras inmunes. La vitamina C en dosis altas puede inhibir estos efectores del sistema inmunológico. Como se sabe que el tratamiento con vitamina C intravenosa en dosis altas es seguro, esto sugiere que la vitamina C intravenosa en dosis alta puede ser el tratamiento de elección en las primeras etapas de COVID-19.

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN grandes, envueltos y de sentido positivo que infectan una amplia gama de vertebrados y causan enfermedades de importancia médica y veterinaria. Se sabe desde la década de 1960 que los virus corona respiratorios humanos circulan por todo el mundo y causan infecciones respiratorias con síntomas bastante leves, lo que sugiere que están bien adaptados al huésped humano. Sin embargo, los coronavirus zoonóticos, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pueden causar una infección grave del tracto respiratorio con una alta mortalidad. [\[1\]](#).

Patología pulmonar durante la infección grave por coronavirus

Los tipos de células primarias que se encuentran en el tracto respiratorio inferior son las células epiteliales alveolares y los macrófagos alveolares (AM). Los AM son susceptibles a las infecciones, pero también pueden liberar una cantidad significativa de partículas de virus infecciosos. Los exámenes patológicos de muestras obtenidas de pacientes que murieron de SARS revelaron daño alveolar difuso, acompañado de hiperplasia prominente de células epiteliales pulmonares y presentación de macrófagos alveolares e intersticiales activados.

Sorprendentemente, estas manifestaciones pulmonares generalmente se encontraron después de la eliminación de la viremia (virus en la sangre) y en ausencia de otras infecciones oportunistas. Por lo tanto, el daño alveolar de las respuestas inflamatorias locales puede deberse a una respuesta inmune excesiva del huésped. [\[2\]](#).

En un modelo murino de infección por SARS, la replicación rápida y robusta del virus estuvo acompañada de una respuesta retardada de IFN (interferón) tipo I. Por consiguiente, la expresión de IFN de tipo I apenas fue detectable en la mayoría de los tipos de células. Las células dendríticas plasmacitoides son una

excepción notable. Utilizan TLR7 (receptor 7 de tipo toll) para detectar ácidos nucleicos virales y pueden inducir una expresión robusta de IFN tipo I después de una infección por coronavirus. La replicación extremadamente rápida del SARS-CoV junto con la aparición tardía de una respuesta al IFN de tipo I causó una inflamación pulmonar extensa. Esto fue acompañado por la afluencia de monocitos-macrófagos inflamatorios, que son atraídos por señales inflamatorias. Además, los macrófagos produjeron además altos niveles de señales inflamatorias a través de la estimulación de una respuesta de IFN de tipo I, lo que resultó en una mayor afluencia de macrófagos en un circuito de retroalimentación patológica. En conjunto, la acumulación masiva de macrófagos inflamatorios patógenos aumentó la gravedad del SARS. Además, la desregulación inmunitaria inducida por IFN de tipo I forzó la apoptosis de las células T, que normalmente promovería la eliminación del virus, lo que da como resultado un número reducido de células T CD8 y CD4 específicas del virus. [\[1, 3\]](#).

Activación de células inmunes efectoras

La rápida cinética de la replicación del SARS-CoV y el retraso relativo en la señalización del IFN tipo I pueden promover la acumulación de macrófagos M1 inflamatorios, lo que sugiere que el antagonismo dirigido de esta vía mejoraría los resultados en pacientes con infecciones graves por coronavirus [\[2\]](#). En particular, la nueva infección por coronavirus de 2019 (COVID-19) se comporta de manera muy similar al SARS-CoV; el virus responsable de COVID-19 se ha denominado SARS-CoV-2. Por lo general, la neumonía por COVID-19 progresa rápidamente con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y choque séptico, que finalmente son seguidos por falla orgánica múltiple debido a una tormenta de citoquinas inducida por virus en el cuerpo [\[4\]](#).

En respuesta a la infección, los macrófagos deben reaccionar rápidamente con una explosión proinflamatoria sustancial para matar los microorganismos y reclutar células inmunes adicionales al sitio de la infección. El fenotipo inflamatorio en los macrófagos suele estar estrechamente asociado con un fuerte aumento en la tasa de glucólisis. Esto hace que los macrófagos activados y los linfocitos T efectoras cambien a una alta absorción de glucosa, incluso en condiciones ricas en oxígeno, lo que se conoce como el "efecto Warburg", similar a las células cancerosas. El efecto Warburg está asociado con diversos procesos celulares, como angiogénesis, hipoxia, polarización de macrófagos y activación de células T. Este fenómeno está íntimamente relacionado con varios trastornos, como la sepsis, las enfermedades autoinmunes y el cáncer. [\[5\]](#).

Otro aspecto interesante de la inducción de la glucólisis en las células inmunes activadas es el papel de la enzima glucolítica, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). Se ha demostrado que GAPDH se une al ARNm que codifica IFN γ , reprimiendo su traducción a proteína. Sin embargo, tras la activación de la glucólisis, GAPDH se disocia del ARNm de IFN γ , lo que permite su traducción en proteína [\[6\]](#). Además, debido a la estimulación de la vía glucolítica en las células inmunes activadas, su TCA (ciclo del ácido cítrico) se

interrumpe. Por lo tanto, se produce una acumulación de varios metabolitos, incluido el succinato, que, a su vez, puede aumentar la activación de genes diana dependiente del factor inducible por hipoxia, como la IL-1 β y el transportador de glucosa GLUT1 [7]. GLUT1 es necesario para la reprogramación, activación y expansión metabólicas de los linfocitos efectores y los macrófagos M1 [7, 8].

Interacción entre macrófagos y células epiteliales alveolares tipo II (ATII)

Los IFN de tipo I (interferones de tipo I) producidos por casi todos los tipos de células desempeñan un papel vital en la defensa del huésped contra la infección viral y la vigilancia inmunológica del cáncer. En respuesta a los productos virales, los receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores similares al gen I (RIG-I) inducibles por ácido retinoico (RLR), envían una señal para desencadenar la producción de IFN tipo I en las células epiteliales alveolares. Al detectar los ARN virales citosólicos, estos RLR experimentan cambios conformacionales y oligomerización, para reclutar un adaptador de señalización llamado proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS). Una vez activado, MAVS provoca la fosforilación de IRF3 y la posterior transcripción y expresión de los IFN de tipo I [9].

Los macrófagos activados producen grandes cantidades de lactato, que exportan fácilmente con transportadores de carboxilato [5]. Las células epiteliales alveolares importan el lactato y lo utilizan como sustrato para la producción de energía oxidativa mitocondrial (ATP) [10]. En las células ATII, el lactato inhibe la localización de MAVS en las mitocondrias, la asociación RLR-MAVS y la agregación de MAVS y la activación de la señalización aguas abajo. El lactato hace esto uniéndose al dominio TM de MAVS. Por lo tanto, el lactato liberado por macrófagos puede atenuar la respuesta inmune innata del huésped al disminuir la producción de IFN tipo I para el aclaramiento viral. [9].

Mecanismo de acción propuesto de vitamina C en dosis altas en células efectoras inmunes

La vitamina C es un cofactor enzimático y antioxidante esencial para las reacciones fisiológicas, como la producción de hormonas, la síntesis de colágeno y la potenciación inmunitaria. Los seres humanos son incapaces de sintetizar la vitamina C; por lo tanto, deben adquirir vitamina C de fuentes dietéticas [11]. La vitamina C es transportada a través de las membranas celulares por el cotransportador de vitamina C de sodio (SVCT). Además, la vitamina C se oxida espontáneamente tanto intracelularmente como extracelularmente a su forma biológicamente inactiva, deshidroascorbato (DHA). [11, 12]. El DHA es inestable a pH fisiológico y, a menos que el glutatión (GSH) lo reduzca a vitamina C, puede hidrolizarse irreversiblemente. Por lo tanto, el DHA se reduce a vitamina C después de la importación a expensas de GSH, tiorredoxina y NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido). En consecuencia, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) aumenta dentro de algunas células inmunes activadas (similares a las células cancerosas) debido al agotamiento de

los sistemas de eliminación de ROS que involucran parejas redox, como NADPH / NADP + y GSH / GSSG (disulfuro de glutatión). Por lo tanto, la vitamina C en dosis altas puede funcionar como un prooxidante de una manera dependiente del tipo de célula. [12].

La sepsis se caracteriza por inflamación sistémica, aumento del estrés oxidativo, resistencia a la insulina e hipoxia periférica. Sorprendentemente, la sepsis grave resultó en un aumento de ~ 43 veces en la expresión de GAPDH [13]. GAPDH es una enzima sensible a redox que puede limitar la velocidad cuando la glucólisis se regula al alza debido al efecto Warburg, como ocurre tanto en las células cancerosas [12] como en las células inmunitarias activadas. Además de oxidar e inhibir GAPDH, las ROS elevadas también pueden conducir al daño del ADN y la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP). La activación de PARP conduce al consumo de NAD + (dinucleótido de nicotinamida y adenina) después del tratamiento con vitamina C. Significativamente, se requiere NAD + para la actividad enzimática de GAPDH como cofactor; por lo tanto, la disminución de NAD + disminuye aún más la actividad enzimática de GAPDH.

En conjunto, la inhibición de la GAPDH inducida por la vitamina C en dosis altas disminuye la generación de ATP y piruvato que, de otro modo, induciría una crisis energética, lo que finalmente conduciría a la muerte celular [11, 12]. En otras palabras, la inhibición de GAPDH por la vitamina C puede, a su vez, inhibir las células efectoras inmunes y su inmunosupresión relacionada. Estos resultados proporcionan una justificación mecánica para explorar el uso terapéutico de la vitamina C para prevenir la hiperactivación inflamatoria en las células mieloides y linfoides.

Tratamiento intravenoso de dosis altas de vitamina C para la enfermedad de 2019-nCoV

Los resultados de los metanálisis han demostrado que el tratamiento de altas dosis de vitamina C por vía intravenosa (IV) tiene beneficios significativos en el tratamiento de la sepsis y el shock séptico. [14,15] La sepsis es un síndrome de disfunción orgánica potencialmente mortal desencadenado por una reacción inflamatoria sistémica a los microorganismos patogénicos y sus productos. El SDRA, una afección devastadora y a menudo letal, también es común entre los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica, como la sepsis. [16].

Rolipram, un inhibidor típico de la fosfodiesterasa-4, puede inhibir la producción de TNF α en macrófagos activados y restringir la respuesta inflamatoria aguda. Rolipram se sugirió como un nuevo tratamiento farmacológico para la sepsis y el shock séptico debido a sus potentes efectos inmunosupresores [17]. Por analogía, los efectos beneficiosos de la vitamina C intravenosa en dosis altas en la sepsis y el choque séptico también pueden deberse a sus efectos inmunosupresores.

Mientras que las células efectoras inmunes dependen de la glucólisis para sus funciones bioenergéticas, las células epiteliales pulmonares utilizan la fosforilación

oxidativa mitocondrial para producir ATP. Por lo tanto, el tratamiento con vitamina C en dosis altas actúa como un prooxidante para las células inmunes, pero como un antioxidante para las células epiteliales pulmonares. Además, el tratamiento con vitamina C puede proteger la inmunidad innata de ATII mediante la inhibición de la secreción de lactato, producida por las células inmunitarias activadas.

En relación con la función prooxidante de la vitamina C, que requiere concentraciones farmacológicas (milimolares) en lugar de fisiológicas (micromolares), reevaluar la infusión de altas dosis de vitamina C sería una opción oportuna para el ARDS. En conjunto, los pacientes diagnosticados con COVID-19 y hospitalizados con dificultad respiratoria y biomarcadores anormales parecen ser excelentes candidatos para un período corto de tratamiento con vitamina C intravenosa en dosis altas en el período inicial de la enfermedad. Sin embargo, una preocupación que puede surgir con el tratamiento con altas dosis de vitamina C es la muerte celular osmótica de las células inmunes (pero no la apoptosis) que podría generar una inflamación local en el medio alveolar. Por lo tanto, debe agregarse un tratamiento con glucocorticoides IV para atenuar las posibles complicaciones inflamatorias del tratamiento con dosis altas de vitamina C. Un régimen de tratamiento previamente experimentado y comparativamente bien tolerado para dosis altas de vitamina C intravenosa podría ser la administración de 50 mg / kilogramo de peso corporal cada 6 horas durante 4 días [16] con una restricción de glucosa. Además, se deben agregar 50 mg de hidrocortisona IV cada 6 horas durante 7 días para combatir la inflamación inducida por el tratamiento. La vitamina C, cuando se usa como agente parenteral en dosis altas, puede actuar pleiotrópicamente como prooxidante para atenuar la expresión del mediador proinflamatorio, mejorar el aclaramiento del líquido alveolar y actuar como antioxidante para mejorar las funciones de las células epiteliales.

(Adnan Erol, MD, es un especialista en medicina interna en Erol Project Development House, Estambul, Turquía. Está particularmente interesado en el funcionamiento del metabolismo energético de las células y los trastornos del metabolismo energético. Su correo electrónico es eroladnan@protonmail.com)

Referencias:

1. Kindler E, Thiel V. (2016) SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. Cell Host Microbe. 19:139-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867172> .
2. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. (2009) Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. J Virol. 83:3039-3048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938> .

3. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. (2016) Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 19:181-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867177> .
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395:507-513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143> .
5. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, et al. (2019) Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*. 574:575-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31645732> .
6. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. (2016) A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 16:553-565. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396447> .
7. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, et al. (2013) Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 496:238-242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535595> .
8. Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, et al. (2014) The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab*. 20:61-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930970> .
9. Zhang W, Wang G, Xu ZG, Tu H, et al., (2019) Lactate Is a Natural Suppressor of RLR Signaling by Targeting MAVS. *Cell*. 178:176-189.e15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155231> .
10. Lottes RG, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. (2015) Lactate as substrate for mitochondrial respiration in alveolar epithelial type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 308:L953-L961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747963> .
11. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. (2019) Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 19:271-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30967651> .
12. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, et al. (2015) Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 350:1391-1396 . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541605> .
13. Cummings M, Sarveswaran J, Homer-Vanniasinkam S, Burke D, Orsi NM. (2014) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is an inappropriate

housekeeping gene for normalising gene expression in sepsis. *Inflammation*. 37:1889-1894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858725> .

14. Li J. (2018) Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit Care*, 22:258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305111> .

15. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. (2019) Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 9:58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111241> .

16. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. (2020) The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*. 12(2). pii: E292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31978969> .

17. Yang JX, Hsieh KC, Chen YL, Lee CK, Conti M, et al., (2017) Phosphodiesterase 4B negatively regulates endotoxin-activated interleukin-1 receptor antagonist responses in macrophages. *Sci Rep*. 7:46165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28383060> .