

# Vitamina C y enfermedad por coronavirus 2019: Una revisión de la literatura

## Vitamin C and Coronavirus Disease 2019: A review of the literature

Carlos Humberto Flores-Silva<sup>1,a</sup>, Abel Salvador Arroyo-Sánchez<sup>1,b</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La pandemia por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado una crisis sanitaria mundial y a pesar del tiempo transcurrido aún no existe fármaco que haya demostrado prevenirla o curarla, sobre todo en los casos más graves. Algunos investigadores han propuesto el uso de la vitamina C, por su efecto inmunoregulador y antioxidante, como medida preventiva o tratamiento coadyuvante frente a la pandemia. Es por ello, que se realizó la presente revisión de la literatura para determinar la factibilidad de estos efectos y si existe evidencia científica que avale su uso como preventivo o coadyuvante terapéutico contra la COVID-19.

**Palabras Clave:** vitamina C, ácido ascórbico, COVID-19, SARS-CoV-2 **Fuente:** DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Introduction.** The pandemic by the coronavirus disease 2019 (COVID-19) has generated a global sanitary crisis and despite the elapsed time there is still no medication that has been shown to prevent or cure it, especially in the most grave cases. Some investigators have proposed the use of vitamin C, due to its immunoregulatory and antioxidant effects, as a preventive measure or adjuvant therapy against the pandemic. Because of this, the present review of the literature has been made to determine the feasibility of these effects and if there is scientific evidence that supports its use as a preventive or adjuvant therapeutic against COVID-19.

**Keywords:** vitamin C, ascorbic acid, COVID-19, SARS-CoV-2 (**Source:** DeCS-BIREME).

### INTRODUCCIÓN

El coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), es un virus de tipo ARN perteneciente a la familia coraviridae cuyo origen se ha encontrado en la ciudad de Wuhan, China<sup>(1)</sup> y es el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus

2019 o COVID-19 (coronavirus disease 2019) esta enfermedad se inició a partir de una zoonosis cuyos reservorios son los murciélagos y el consumo de estos por el humano en los mercados clandestinos de China provocaron el brote de una infección principalmente respiratoria, con una transmisibilidad alta y un rango de severidad desde asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda con una alta mortalidad, la misma que ha desencadenado la pandemia que vivimos actualmente<sup>(2)</sup>.

El seis de marzo del año 2020 en nuestro país se detectó el primer caso confirmado de COVID-19, lo que dio lugar a la toma de medidas de control estrictas con la finalidad de limitar su diseminación, estas fueron la declaración del estado de emergencia y la cuarentena<sup>(3)</sup>.

La principal ruta de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de las vías respiratorias mediante microgotas de saliva o moco y el contacto con superficies contaminadas con esas microgotas que luego ingresan al huésped a través de la mucosa conjuntival, nasal u oral<sup>(4)</sup>.

La COVID-19 presenta un amplio espectro de sintomatología desde un periodo asintomático a un síndrome gripal y febril hasta un grado más severo que puede cursar con neumonía, falla orgánica y finalmente la muerte<sup>(5)</sup>.

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

a. Bachiller en Medicina Humana.

b. Doctor en Salud Pública.

En los casos severos, cuando el virus invade el epitelio respiratorio puede llegar a producir una reacción inflamatoria amplificada y exagerada, mediada por las interleuquinas IL-1 $\beta$ , IL-6 y el factor de necrosis tumoral (FNT) este proceso ha sido descrito por algunos autores como una tormenta de citoquinas<sup>(6)</sup>, la que genera la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) como son el superóxido, el peróxido de hidrogeno y el ozono; las cuales son clasificadas como moléculas oxidantes que tienen el potencial de ejercer daño en los lípidos de la membrana celular, las proteínas del citoplasma y el ADN nuclear, produciendo necrosis y lisis celular<sup>(7)</sup>.

La vitamina C o ácido ascórbico (vitC o AA) es una vitamina hidrosoluble, esencial, que se encuentra en algunos alimentos como las frutas cítricas, la fresa, el kiwi, etc.; esta vitamina es considerada como antioxidante, debido a que mediante la donación de electrones impide la oxidación de otros compuestos, más concretamente la generación de especies reactivas de oxígeno<sup>(8)</sup>, lo que podría disminuir el daño celular y tisular pulmonar causado por la reacción inflamatoria secundaria al SARS-CoV-2.

Por otro lado, Hemilä & Chalker<sup>(9)</sup> plantearon que el uso profiláctico de la vitC en la COVID-19 podría tener perspectiva, ello basándose en dos criterios; primero, un meta análisis donde el consumo de vitC se asoció a la disminución de la duración y alivió los síntomas de las infecciones de las vías respiratorias altas (IVRA) y sabiendo que la mayoría de estas IVRA eran causadas por coronavirus endémicos; y segundo, la falta de evidencia que niegue el probable beneficio de la vitC como profilaxis del nuevo coronavirus. Así mismo estos autores mencionan, basados en dos metaanálisis acerca de la asociación de la vitC con reducción en la duración de la ventilación mecánica y la disminución de mortalidad en los pacientes críticos, que la vitC podría usarse como una medida terapéutica coadyuvante en la COVID-19 crítica.

Ante la ausencia de una medida farmacológica de prevención, como una vacuna, y la falta de un tratamiento demostrado contra este coronavirus, algunos investigadores<sup>(9-11)</sup> proponen el uso de la vitamina C como una medida terapéutica coadyuvante al manejo de los pacientes con COVID-19, basándose en el conocimiento de su mecanismo de acción previamente descrito.

#### ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019, INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

La familia *Coronaviridae* pertenece al orden *Nidovirales*, esta familia esta subdividida en las subfamilias *Coronavirinae* y *Torovirinae*. Dentro de la subfamilia *Coronavirinae* se encuentran los cuatro géneros alfa, gamma, delta, y beta coronavirus; en este último

género enfocaremos nuestro interés ya que es donde se encuentran el SARS-CoV (coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave), el MERS-CoV (coronavirus causante del síndrome respiratorio del Medio oriente) y el más reciente SARS-CoV-2, causante de la COVID-19<sup>(12)</sup>.

La gran mayoría de las especies de coronavirus son agentes que infectan únicamente animales, teniendo una amplia variedad de reservorios como las aves, los perros, los gatos, los ratones, los cerdos y los murciélagos. Hasta el año 2019, se habían identificado que seis especies de coronavirus podían infectar a los seres humanos; cuatro de ellas generando patología principalmente respiratoria superior y gastrointestinal en un grado leve y autolimitada (coronavirus HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HKU1); y las dos restantes que pueden llegar a provocar neumonías con mayor severidad y mortalidad, estos fueron el SARS-CoV y MERS-CoV (13). Posteriormente, aparecería el SRAS-CoV-2 que originaría la pandemia actual de la COVID-19.

El virus de la COVID-19 ingresa a las células epiteliales de los tráquea, bronquios, alveolos y los macrófagos, mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) al que se le ha encontrado una gran afinidad en comparación a otros receptores, miembros de la misma familia, lo que sugiere una mutación para lograr una mayor infección y poder invadir a los seres humanos. La unión hacia el receptor de la célula diana se realiza gracias a la proteína estructural Spike (S) presente en la membrana viral<sup>(14)</sup>.

Dentro de la célula empieza su proceso de replicación viral, el ARN viral es liberado en el citoplasma y se inicia el proceso de replicación y transcripción, gracias a la traducción de poliproteínas que forman el complejo ARN replicasa-trascriptasa. Con la transcripción a ARN mensajero se traducen las proteínas estructurales Spike (S), Envoltura (E), Membrana (M) y Nucleocapside (N). El montaje ocurre en el complejo retículo endoplasmático - Golgi gracias a la proteína N se ensamblan las proteínas S, E y M en la membrana viral rodeando al genoma ARN. Los nuevos viriones son liberados de la célula huésped mediante exocitosis<sup>(15)</sup> e invadirán otras células del epitelio respiratorio que tiene una superficie aproximada de 100 - 200 m<sup>2</sup> en el adulto. Como consecuencia de esta infección ocurre una respuesta inmune modulada por el proceso inflamatorio y el estrés oxidativo<sup>(16)</sup>.

El proceso inflamatorio regular, inicia con la respuesta del sistema inmune innato o no específico, a través de células de la línea mielocítica, las que proporciona una respuesta inmediata tratando de inhibir la replicación del virus, promover su eliminación, inducir la reparación tisular e iniciar una respuesta adaptativa prolongada contra el virus<sup>(16)</sup>. En este proceso el virus es

presentado a los linfocitos T mediante células presentadoras de antígenos como los macrófagos y células dendríticas, provocando su activación. Subsecuentemente se procede a la liberación de mediadores de la inflamación como las citoquinas y quimioquinas (IL-1B, IL6, FNT, interferón: IFN, entre otros) y de la activación del sistema inmune adaptativo.

En la respuesta inmune adaptativa, los linfocitos B son activados por los linfocitos T CD4 para la formación de anticuerpos y la activación de los linfocitos T CD8 citotóxicos para la destrucción y eliminación de células hospederas del virus<sup>(16,17)</sup> como se puede apreciar en la Figura 1.

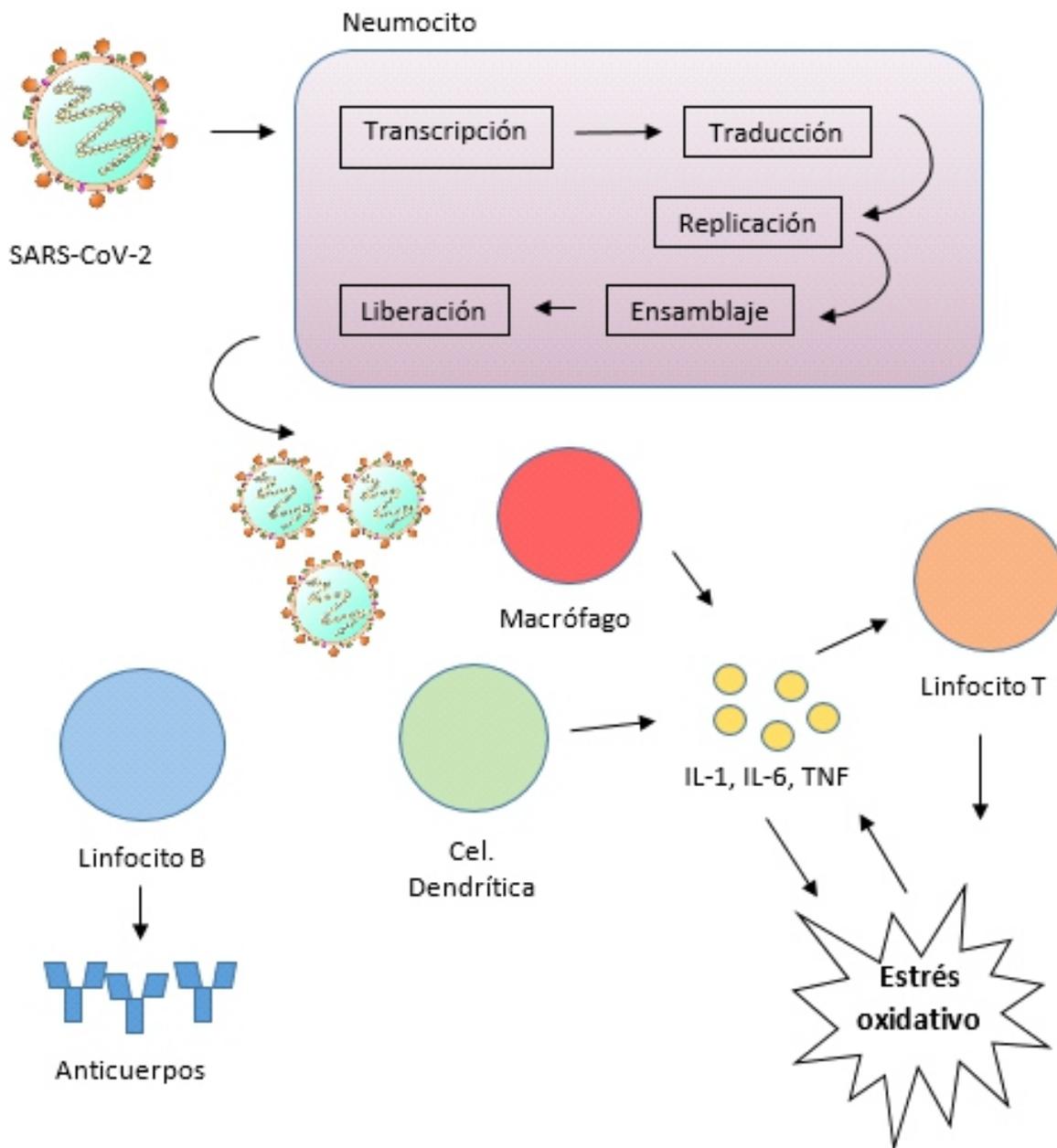


Figura 1

Patología de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) generada por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y la respuesta inmunológica y de estrés oxidativo generada por el virus en el sistema respiratorio.

En algunos casos este proceso puede presentar una mala regulación de la respuesta inflamatoria, con la consiguiente liberación tardía de citoquinas en una concentración mayor a lo normalmente esperado en esta etapa de la inflamación. Este proceso es denominado como una tormenta citoquinas, en la cual se aprecia que después de dos semanas de la infección, se produce una liberación excesiva de mediadores inflamatorios como IL-1 $\beta$ , IL-6, FNT y niveles normales de IFN por parte de las células epiteliales respiratorias, macrófagos y células dendríticas<sup>(6)</sup>.

El IFN es un mediador importante en la respuesta inflamatoria antiviral, por lo que una secreción retrasada de este factor permite la replicación y expansión del virus a través del cuerpo. Los demás mediadores permiten la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos al parénquima pulmonar. Estos monocitos reciben señales por parte de IFN y segregan quimioquinas como los ligandos de quimioquinas CCL-2, CLL-7 y CCL-12 lo que conlleva a la llegada de más macrófagos quienes a su vez generan liberación de los mediadores ya mencionados generando el mayor daño de las células de epitelio respiratorio por una respuesta inflamatoria amplificada y sin control<sup>(18)</sup>.

Las células inflamatorias activadas depurarán a las células alveolares y endoteliales infectadas como consecuencia de la señalización de IFN, induciendo su proceso de apoptosis, provocando más inflamación, extravasación de líquido intravascular, edema, hipoxia y más muerte celular<sup>(19)</sup>.

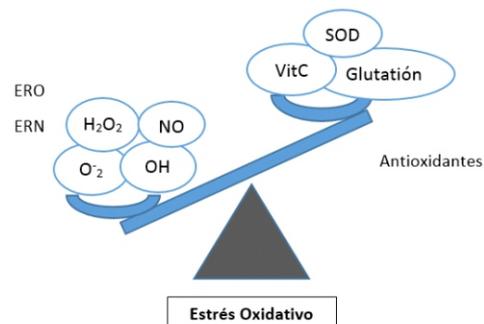
Así como la inflamación modulada contribuye al funcionamiento normal del cuerpo humano, el estrés oxidativo regulado es otro componente crucial para lo mismo, estando relacionado a la respuesta inmune frente a agresores biológicos (virus y bacterias), el mantenimiento de la homeostasis redox y los mecanismos adaptativos para la sobrevivencia celular<sup>(16)</sup>.

El oxígeno es fundamental para la vida humana, sin embargo, el oxígeno también puede ser perjudicial para los mismos sistemas biológicos. La reactividad del oxígeno promueve su participación en las transferencias de electrones de alta energía, críticas para las reacciones redox biológicas, como las que se requieren durante la síntesis de adenosina-5-trifosfato (ATP), así como en las vías de señalización intracelular donde actúa como un mensajero secundario. Sin embargo, esta reactividad y sus productos (las ERO) también pueden generar que muchas moléculas biológicas sean vulnerables al daño oxidativo como es el caso del ADN, las proteínas y los lípidos. El término "estrés oxidativo" implica que el equilibrio fisiológico entre la creación de ERO y la capacidad de desintoxicar estas moléculas se encuentre alterado, como consecuencia de una elevación anormal en la generación de ERO o de una variedad de deficiencias en los sistemas de defensa antioxidantes. Si bien las ERO

pueden servir como segundos mensajeros, nuestro sistema inmunológico puede convertirlos en un instrumento para combatir patógenos. Cualquier agresión que produzca estrés oxidativo también puede estar provocando otras formas de estrés celular y puede estar alterando otras vías de señalización relacionadas<sup>(20)</sup>.

En la célula las señales fluyen constantemente, mediando el intercambio de información entre proteínas/vías/organelos y traduciendo información extracelular codificada en señales químicas que forman el lenguaje de la célula. Teniendo una serie compleja de mecanismos y procesos de señalización que controlan la toma de decisiones específicas, están intrínsecamente vinculados tanto a la etiología como al tratamiento de una enfermedad. Por tanto, también se han convertido en piedras angulares del descubrimiento y diseño de fármacos. Los dos principales códigos de señalización celular es por enzimas (ubiquitina y proteínas tipo ubiquitina) y el segundo modo de señalización se transmite a través de señales químicas inherentemente reactivas que modifican sus proteínas diana específicas en gran medida sin mediación enzimática. Las señales químicas reactivas son similares a las señales clásicas de metil / acetil / malonil / fosfato / ubiquitina en que modulan las vías de señalización de una manera específica del contexto, donde se encuentran las señales generadas por las ERO<sup>(21)</sup>.

El estrés oxidativo consiste en un desequilibrio de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (ERN) que incluyen iones de oxígeno, peróxidos lipídicos y el óxido nítrico<sup>(16,21)</sup>; frente a una función disminuida de los compuestos con actividad antioxidante, como son los antioxidantes endógenos (por ejemplo, albúmina, urea, glutatión reducido), los antioxidantes exógenos (como la vitamina E, vitamina C, polifenoles, carotenoides) y algunas enzimas endógenas, como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), entre otros (16) (Figura N° 02).



**Figura 2**

Componentes del Estrés Oxidativo, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de las especies reactivas de nitrógeno (ERN) aunadas a una disminución de los antioxidantes corporales. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de hidrógeno, O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Ion superóxido, OH: oxidrilo, NO: óxido nítrico, VitC: vitamina C, SOD: superóxido dismutasa.

Estas ERO a su vez permiten la transcripción de factores como el factor nuclear kappa B (FN-kB) que llevan a la expresión de genes pro inflamatorios para la génesis de citoquinas y así propagar más inflamación que cerraría el círculo generando más ERO<sup>(22)</sup>. Se ha demostrado que durante la infección los radicales libres protegen contra los microorganismos invasores, pero el estrés oxidativo prolongado se ha asociado con respuestas inmunes inapropiadas que pueden generar daño e inflamación de las células endoteliales, mecanismo que parece jugar un papel vital en la COVID-19 grave<sup>(16)</sup>.

Existe una estrecha relación entre la inflamación y el estrés oxidativo. La alta producción de radicales libres en el sitio de infección por las células inmunes, especialmente los macrófagos, desencadena el estrés oxidativo. Las ERO/ERN extracelulares excesivas pueden oxidar biomoléculas, incluyendo los ácidos nucleicos, lípidos o proteínas presentes en la membrana celular impidiendo el transporte pasivo y activo de iones, altera el citoesqueleto celular deformando a la célula y haciéndola más vulnerable a las enzimas proteolíticas y autólisis, o puede modificar estructuralmente proteínas y genes para activar cascadas de señalización que pueden conducir al inicio de la respuesta inflamatoria. Los estímulos inflamatorios primarios provocan la liberación de productos microbianos y citocinas, incluidas la IL-1, IL-6 y el FNT<sup>(16,20)</sup>.

Durante la COVID-19 pueden desarrollarse condiciones extremas como las complicaciones relacionadas con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave que se debe principalmente a una inflamación pulmonar y sistémica pronunciada causada por la replicación viral que aumenta la secreción de IL-1 $\beta$ , IL-4, IL6, IL10, IFN, entre otras sustancias como quimioquinas y ERO. Los pacientes con COVID-19 grave en unidades de cuidados intensivos han mostrado niveles plasmáticos elevados de varias citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL6, IL-7, IL-10, FNT), IFN y las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1A), lo que sugiere una tormenta de citocinas, que produce hiperinflamación y reacciones excesivas, como hiperpirexia y falla orgánica asociada con la gravedad de la enfermedad<sup>(6,16)</sup>.

A la fecha no existe un fármaco que ayude a prevenir o tratar, de forma específica, la COVID-19<sup>(4,10,17,19)</sup>. Ante el conocimiento de la fisiopatología de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo desencadenado por el SRAS-CoV-2 como causa de falla orgánica, principalmente respiratoria a través del SDRA, con la amplificación de su efecto a otros órganos que inducen a la falla múltiple de órganos extrapulmonares y terminar en la muerte del paciente; es que se están proponiendo y estudiando fármacos que puedan disminuir y/o regular la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo asociado<sup>(4,5,6,11,17,19)</sup>.

## VITAMINA C

La vitC o AA es una molécula hidrosoluble sintetizada por los mamíferos a excepción de los seres humanos esto es debido a la carencia de la enzima L-gulonolactona oxidasa<sup>(23)</sup>, por este motivo se requiere ingerir diversos alimentos que contienen esta vitamina, principalmente los cítricos como son las naranjas, el limón, la lima, el pomelo y otros alimentos como la fresa, el kiwi, el tomate, el brócoli, el coliflor y la papa<sup>(8,16,19)</sup>.

Entre las funciones de la vitC se puede mencionar que tiene una propiedad antioxidante altamente efectiva, también es un cofactor de enzimas involucradas en la síntesis y estabilización de la estructura terciaria del colágeno, facilita la diferenciación de las neuronas dopaminérgicas in vitro siendo indispensable para el correcto desarrollo del cerebro fetal y la función cognitiva; recientemente, se ha demostrado que también es un cofactor de enzimas involucradas en la desmetilación de ADN o histonas actuando, así como un modulador de las modificaciones epigenéticas<sup>(23)</sup>. Una función descrita por Calder et al<sup>(24)</sup> es que afecta varios aspectos de la inmunidad, incluyendo el apoyo a la función de barrera epitelial, el crecimiento y la función de las células inmunes innatas y adaptativas, la migración de glóbulos blancos a sitios de infección, fagocitosis y muerte microbiana, y la producción de anticuerpos. Padayatty et al<sup>(25)</sup> mencionan otras funciones como la de ser un cofactor para las dos hidroxilasas involucradas en la biosíntesis de carnitina a partir de lisina y metionina, la lisina es una molécula necesaria para el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias para la generación de energía metabólica; también mencionan que es un cofactor de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa en el catabolismo de la tirosina; y finalmente también es un cofactor para la enzima dopamina B-hidroxilasa involucradas en la síntesis de hormonas catecolaminas, por ejemplo, norepinefrina y hormonas peptídicas amidadas.

El déficit de esta vitamina se ha asociado de forma no causal al desarrollo de múltiples enfermedades inflamatorias no infecciosas o infecciosas así como crónicas o agudas; siendo la única asociación causal demostrada a la fecha con el desarrollo del escorbuto<sup>(26)</sup>. La lasitud es el síntoma más temprano del escorbuto, es sutil y se caracteriza por la pérdida de la iniciativa y la voluntad de trabajar, pero el paciente puede funcionar normalmente cuando se les obligaba a hacerlo. En la actualidad la presencia del escorbuto franco es raro, pero la forma completa se puede presentar con signos y síntomas sorprendentes los que pueden incluir la fatiga generalizada, hipocondría y depresión; hiperqueratosis perifolicular con pelos enrollados; gingivitis y gingivorragia; anemia, petequias y equimosis; artralgia y/o hemartrosis;

incorrecta cicatrización de las heridas; fiebre; infecciones y confusión. La mayoría de los pacientes pueden presentar solo algunos síntomas o signos y, en estos casos, el diagnóstico a menudo se puede pasar por alto de forma inicial<sup>(25,27)</sup>.

A pesar de los métodos existentes para medir la concentración plasmática de vitC no existe una concentración plasmática definitiva por debajo de la cual se desarrollará el escorbuto, se cree que ocurre cuando cae por debajo de  $<10 \mu\text{M/L}$ , aunque los métodos modernos son mucho más precisos han permitido identificar personas con concentraciones plasmáticas de vitC de  $8 \mu\text{M/L}$  sin que tengan síntomas o lleguen a desarrollar escorbuto. Por ello, el escorbuto sigue siendo un diagnóstico clínico, confirmado por bajas concentraciones de vitC en plasma, pero aún sin una concentración diagnóstica definitiva. Los valores

inferiores a  $10 \mu\text{M/L}$  quizás no estén lejos del escorbuto incipiente, pero los signos físicos pueden aparecer solo a valores mucho más bajos, tal vez tan bajos como de  $3 - 5 \mu\text{M/L}$ <sup>(26)</sup>.

Los valores plasmáticos normales del AA en el adulto oscilan entre los  $50-70 \mu\text{M/L}$  y la ingesta diaria recomendada es de  $60-90 \text{ mg/día}$ <sup>(25)</sup> La dosis requerida de vitC variará con la edad, el sexo, las comorbilidades y los criterios establecidos en las guías de cada país; por ejemplo, la ingesta diaria recomendada en un hombre adulto es de  $90 \text{ mg/día}$ , en una mujer adulta es de  $75 \text{ mg/día}$ , en mujeres en embarazadas es de  $85 \text{ mg/día}$  y en fumadores se debe añadir  $35 \text{ mg}$  adicionales a su requerimiento basal. Además de consumir los alimentos que tengan un adecuado contenido de vitC, existen suplementos vitamínicos que se pueden encontrar en presentaciones de solo vitC o con algunos otros

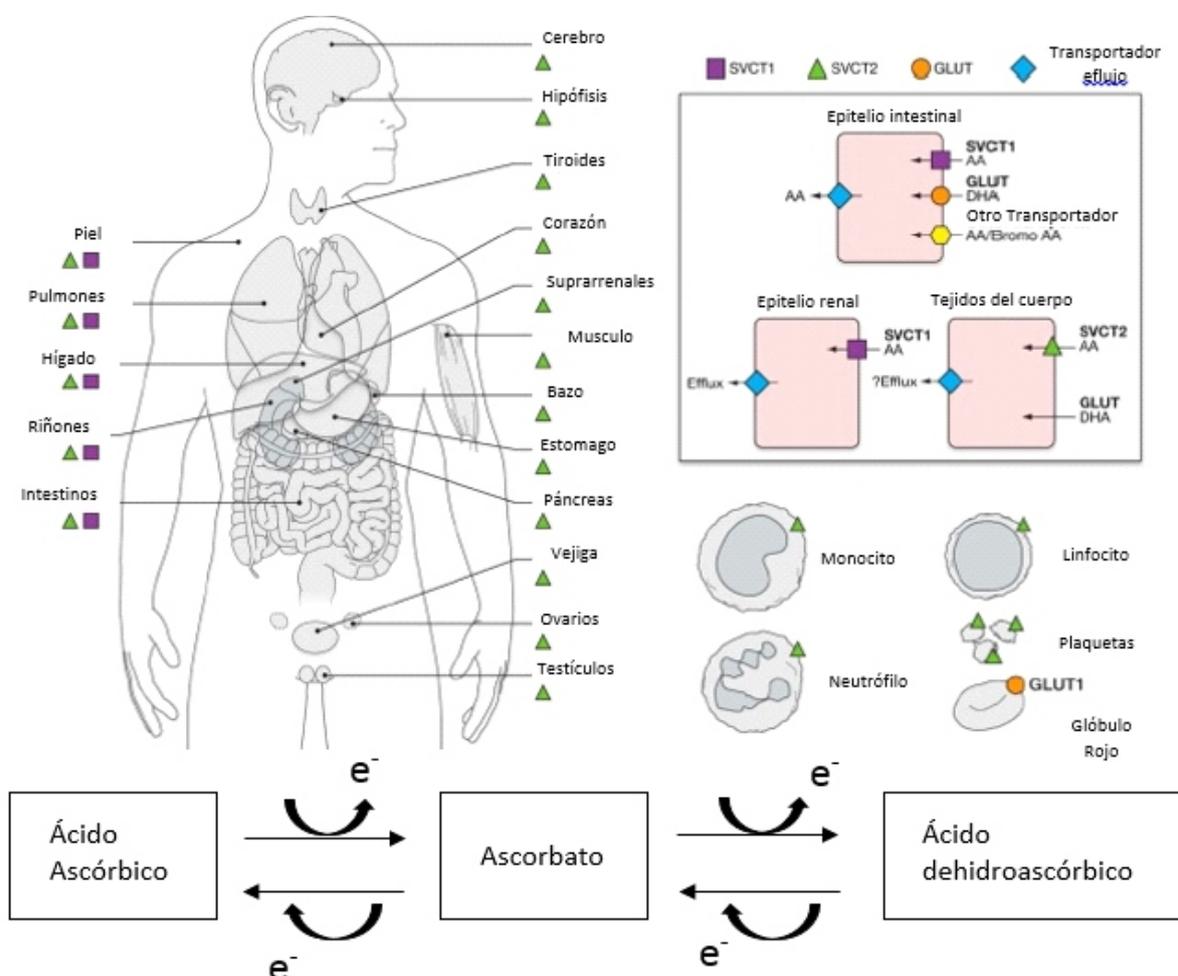


Figura 3

Distribución de los transportadores de vitamina C en los tejidos, células hematológicas y epiteliales. SVCT1 y SVCT2 (sodium dependent vitamin C transporters): transportadores de vitamina C dependientes de sodio tipo 1 y tipo 2; GLUT (glucose transporters): transportadores de glucosa; AA: ácido ascórbico o vitC; DHA: ácido dehidroascórbico; Eflux: transportador de eflujo;  $e^-$ : electrón. Traducido de Padayatt & Levine<sup>(25)</sup>.

m micronutrientes como el ascorbato de sodio o el ascorbato de calcio<sup>(28)</sup>. Para el tratamiento del escorbuto se recomienda administrar 200 mg/día de vitC endovenosa<sup>(27)</sup>.

Existen factores de riesgo para la predisposición de hipovitaminosis C tales como ser adulto mayor, sexo masculino, bajo nivel socioeconómico, bajo nivel de educación, no consumo de alcohol, gestación, estrés, hemodiálisis, fumadores, falta de actividad física y lactantes que reciben leche de vaca. Estos factores de explican debido a que ocasionan una menor ingesta de nutrientes o incluyen un estado de mayor requerimiento de la vitC<sup>(29)</sup>.

Después de haber ingerido los alimentos, el AA puede encontrarse en la luz gastrointestinal en tres formas: como tal, en su forma parcialmente oxidada (ascorbato: ASC) o en su forma totalmente oxidada (ácido dehidroascórbico: ADA) la transformación en cualquiera de estas tres formas dependerá de su concentración, requerimiento y hemostasia redox. La absorción intestinal del AA y del ASC se realiza por transporte activo, a través de los transportadores

presentes en el epitelio intestinal y que cumplen esta función, estos son los transportadores de vitC dependientes de sodio (SVCT: sodium dependent vitamin C transporters) tipo 1 y tipo 2; además de estar en el epitelio intestinal estos dos tipos de transportadores activos también están presentes en el epitelio del túbulo contorneado proximal y en la parte descendente del asa de Henle, en el hígado, la piel y los pulmones. El SVCT tipo 2 también se encuentra, de forma independiente, en el cerebro, corazón, estómago, vejiga, ovarios, testículos, monocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas. El SVCT-1 y el SVCT-2 intervienen en la movilización del AA mas no en el desplazamiento del ADA a diferencia de los trasportadores de glucosa (GLUT: glucose transporters) que si movilizan el ADA, pero no al AA, a través de difusión pasiva (dependiente del gradiente de concentración), esta forma diferenciada de transporte explica porque los eritrocitos, que no cuentan con SVCT en su membrana celular pero si presentan GLUT 1 en su superficie, son capaces de internalizar ADA la cual será reducida para obtener vitC (26) (Figura 3).

Una vez que la vitC ingresa al plasma, será distribuida a

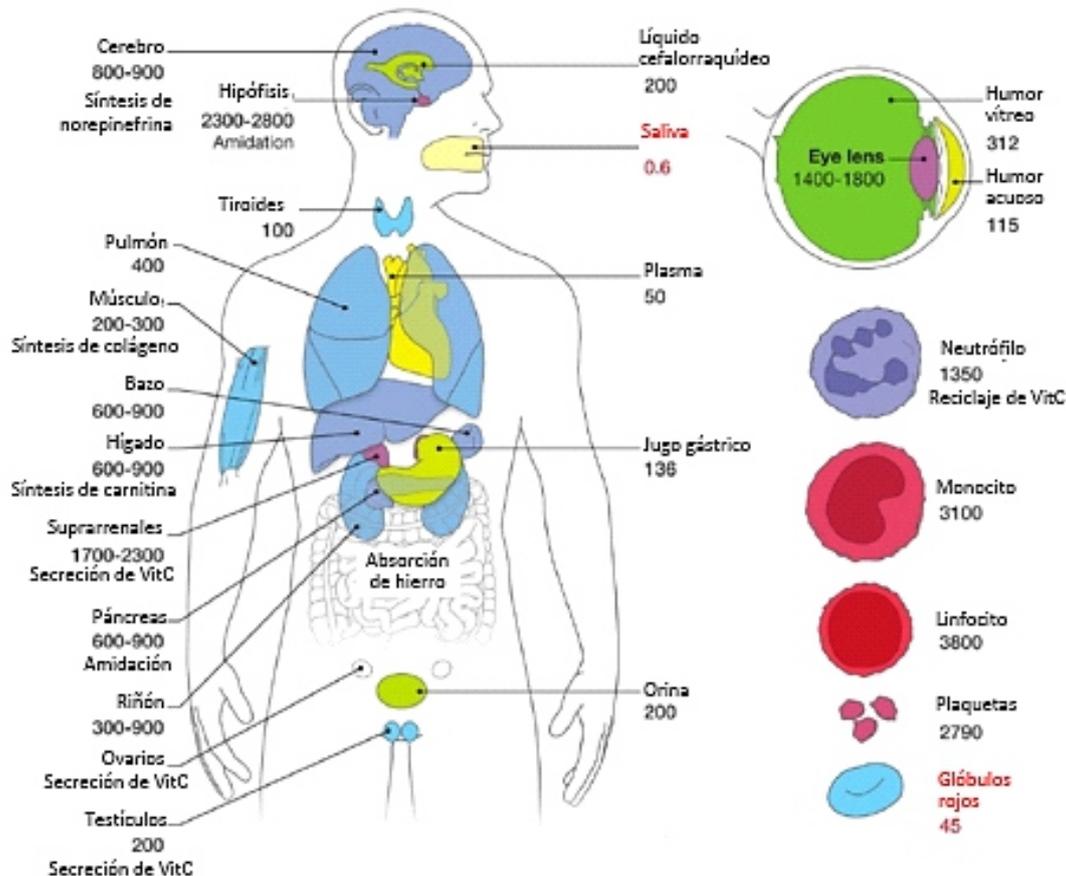


Figura 4

Concentraciones de Vitamina C en los tejidos humanos en micromoles por litro (uM/L) donde generalmente son mayores a las encontradas en el plasma (50-75 uM/L). Traducido de Padayatty & Levine<sup>(25)</sup>

los diferentes tejidos de acuerdo con las necesidades de estos, la concentración tisular de las diferentes formas de vitC y la presencia de los receptores de membrana antes mencionados. La concentración de vitC en los tejidos es mucho mayor que la encontrada en el plasma, así mismo hay una mayor afinidad y prioridad para la presencia del AA en el sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales<sup>(25,26)</sup>. Esta facilidad de la difusión de la vitC entre la luz intestinal, el plasma y los tejidos (incluyendo el riñón) pueden ser la causa de la dificultad encontrada para medir y confirmar los potenciales efectos farmacológicos del uso terapéutico de esta vitamina en las enfermedades diferentes al escorbuto (Figura 4).

Como se mencionó previamente, la estrecha relación e interdependencia entre el estrés oxidativo y la inflamación (no infecciosa o infecciosa y crónica o aguda) ha permitido identificar asociaciones del primero con enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, las neurodegenerativas, las reumatológicas y otras) así como enfermedades agudas como las infecciones respiratorias, la sepsis y el shock séptico; abriendo una puerta de potenciales tratamientos adyuvantes con el uso de antioxidantes exógenos donde la vitC es uno de ellos<sup>(7,8,16,20,22)</sup>.

La vitC se ha usado en el tratamiento del cáncer empleando dosis de 60 g/día para mantener concentraciones en sangre de 21,000 uM/L lo que se ha asociado a un efecto dual que permitió la acción prooxidante hacia las células tumorales por la producción de peróxido de hidrogeno, y una acción antioxidante al reducir las moléculas de ERO<sup>(30)</sup>.

En pacientes que desarrollan diabetes asociada a los alimentos y/o la obesidad se producen altos niveles de ERO como consecuencia del metabolismo de los altos niveles de glucosa, el metabolismo del sorbitol, metabolismo de la hexosamina con la producción de alfa-cetoaldehido, la activación de la protein kinasa C, la glicación y la fosforilación oxidativa. Asimismo, el exceso de glucosa no permite que el ácido ascórbico en forma de ADA ingrese a las células ya que el transportador que permite esto (GLUT) tiene mayor afinidad a la glucosa y de esta forma puede condicionar hipoxia eritrocitaria con ateromatosis. Se postula que estos efectos deletéreos asociados a la diabetes podrían ser contrarrestados por la vitC a través de su acción antioxidante y al favorecer la saturación de receptores GLUT 1<sup>(22,25,26)</sup>.

El desarrollo de la aterosclerosis se ha asociado a presencia de dislipidemia, diabetes, la isquemia, la inflamación y la infección hipoxia tisular, además de la presencia de estrés oxidativo y las ERO. Por esto el impacto protector del AA también se podría observar en el endotelio arterial al impedir la adhesión celular,

reduciendo el desarrollo de aterosclerosis y con esto distintas complicaciones asociadas como la trombosis, las embolias e infartos; produciendo la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>(31)</sup>.

Previamente se mencionó que el efecto antioxidante del AA se logra gracias a su función como agente reductor que al momento de perder un electrón se convierte en el radical ASC que tiene una vida media de segundos a minutos y es estable, por otro lado, cuando el AA pierde dos electrones se convierte en ADA con vida media de varios minutos y más inestable que el anterior. Ambas moléculas pueden regresar a la forma de ácido ascórbico si recuperan sus electrones (reducción) y viceversa lo que teóricamente aumentaría el tiempo de su efecto antioxidante en el organismo de acuerdo al entorno metabólico que se encuentre<sup>(25,32)</sup>.

Además de su efecto antioxidante, que protege a las células del estrés oxidativo y las ERO, es probable que la vitC actúe como cofactor de numerosas enzimas biosintéticas y reguladoras de genes que juegan un papel clave por sus efectos inmunomoduladores. La vitC estimula la migración de neutrófilos al sitio de la infección, mejora la fagocitosis, así como la generación de oxidantes y la destrucción de microbios. Al mismo tiempo, protege el tejido del huésped de un daño excesivo al mejorar la apoptosis de los neutrófilos, el aclaramiento de los macrófagos, así como intervenir en la proliferación de linfocitos T y B. Por lo tanto, es evidente que la vitamina C es necesaria para que el sistema inmunológico desarrolle y mantenga una respuesta adecuada contra los patógenos, evitando al mismo tiempo un daño excesivo al huésped<sup>(33)</sup>.

Es por sus efectos sobre el mecanismo de respuesta inmunológica que la vitC se ha estudiado como terapia en las infecciones respiratorias. Como lo describieron Hemilä & Chalker<sup>(9)</sup> en un metaanálisis de 29 ensayos randomizados con más de 11,300 pacientes, la vitC no previno la IVRA, aunque si acorto el tiempo de duración de la infección tanto en adultos (disminución del 8%) como en niños (disminución del 14%) mientras usaban la vitC. Siguiendo la línea previa, Ran et al<sup>(34)</sup> realizaron un metaanálisis de 9 ensayos randomizados controlados para identificar si la suplementación diaria de vitC era efectiva en el tratamiento del resfriado; los autores encontraron una reducción en la duración de algunos síntomas como la fiebre, el dolor torácico y los escalofríos; así como acortamiento en la duración del internamiento domiciliario y del cuadro infeccioso en general.

Hemilä & Louhiala<sup>(35)</sup> realizaron una revisión de ensayos controlados para evaluar el efecto profiláctico y terapéutico de la vitC sobre la neumonía, los autores encontraron muy débil evidencia que apoya el uso profiláctico de la vitC en neumonía en la población, pero proponen que se debiera poner énfasis en su

estudio en personas con déficit o bajo consumo del AA. No se pudieron hacer conclusiones contundentes respecto al efecto terapéutico.

Carr et al<sup>(36)</sup> estudiaron a 44 pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos de los cuales 24 tenían el diagnóstico de shock séptico y 20 no sépticos, los pacientes recibían una nutrición estándar; a ellos se les midió la concentración de vitC y de proteína C reactiva plasmáticas; los autores encontraron los menores niveles séricos de vitamina C y los más altos de proteína C reactiva, en los pacientes con shock séptico versus no sépticos a pesar de recibir las dosis nutricionales recomendadas de vitC. Este hallazgo asociado al estudio de Marik et al<sup>(37)</sup>, que encontró que la administración intravenosa de 6 g / día de vitC (en combinación con tiamina e hidrocortisona) podría mejorar los resultados de los pacientes con sepsis, incluida la disminución de la mortalidad. Generaron la publicación por parte de Carr<sup>(38)</sup> de un resumen de siete metanálisis que evaluaron los efectos de la administración de AA en pacientes críticamente enfermos, las conclusiones obtenidas no son contundentes llegando a ser en ocasiones contradictorias respecto al beneficio de la vitC en pacientes críticos debido a lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas, dosis de AA, duración del tratamiento, ruta de la administración y objetivos primarios; la autora concluye en la necesidad de hacer análisis del efecto en subgrupos de pacientes y seguir investigando el efecto del AA en los resultados potenciales en pacientes críticos.

Fowler et al<sup>(39)</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo llamado el CITRIS-ALI, en 7 unidades de cuidados intensivos e incluyó 167 pacientes con diagnóstico de sepsis y SDRA; compararon pacientes que recibieron 50 mg / kg cada 6 horas de vitC endovenosa durante 4 días con el grupo control que recibía placebo. Los autores no encontraron diferencia significativa entre el grupo de vitC y placebo en la evolución de la disfunción orgánica, ni en los niveles plasmáticos de marcadores relacionados a la inflamación (proteína C reactiva) o la lesión vascular (trombomodulina), sin embargo un análisis exploratorio no ajustado identificó una disminución de la mortalidad a los 28 días, mayor número de días libres de UCI al día 28 y un mayor porcentaje de pacientes egresados de la UCI en las primeras 168 horas de estancia.

#### RECOMENDACIÓN DE LA VITAMINA C EN LA COVID-19

Chen<sup>(40)</sup> planteo el beneficio potencial de la vitC temprana en dosis altas como medida terapéutica y profiláctica de la COVID-19, basado en los conocimientos previos sobre la respuesta inflamatoria (que incluye la tormenta de citoquinas) y la síntesis de ERO (asociado a estrés oxidativo) como factores que interactúan y amplifican el daño tisular pulmonar

ocasionando SDRA en los pacientes con COVID-19, y el efecto beneficioso descrito de la vitC como antioxidante y regulador de las señales celulares en la respuesta inmune.

El planteamiento terapéutico ya había sido descrito en un consenso de expertos de la Asociación Médica de Shanghai (AMS) a inicios de marzo del 2020<sup>(41)</sup> y en su actualización de finales de mayo del 2020<sup>(42)</sup> aunque el sustento científico no se basa en ensayos randomizados controlados, sino más bien en experiencias clínicas personales.

En su primer consenso de expertos<sup>(41)</sup>, la AMS recomienda el tratamiento de pacientes leves utilizar vitC en dosis altas: 50-100 mg / kg al día por vía intravenosa, y en el tratamiento de casos graves y críticos una dosis de: 100-200 mg / kg al día intravenosa; el tiempo de uso continuo tiene como objetivo mejorar significativamente el índice de oxigenación. En la actualización de este documento, reconocen la necesidad de ensayos randomizados controlados como estándar de oro para soportar la recomendación del tratamiento de la COVID-19, además describen el sustento de experiencias descriptivas personales de médicos en la República de China y la República de Corea del Sur que sirvió para recomendar el uso del AA como profiláctico y tratamiento coadyuvante<sup>(42)</sup>.

Así mismo, Chen plantea la probabilidad del uso de AA en el tratamiento de la COVID-19 crítica debido a que acortó de forma significativa la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los días de ventilación mecánica, basado en una revisión sistemática y metanálisis realizada por Hemilä & Chalker<sup>(43)</sup> quienes estudiaron una población crítica heterogénea, donde las dosis y ruta de administración de la vitC era variada; así mismo plantea la probabilidad del uso en los pacientes crítico ya que Marik et al<sup>(37)</sup> reportaron una reducción significativa de la tasa de mortalidad entre pacientes con sepsis severa y shock séptico que usaron vitC junto a tiamina y corticosteroides endovenosos versus grupo control, en este estudio el diagnóstico de neumonía se encontraba en el 38-40% de los casos.

La perspectiva del uso de megadosis de vitC como preventivo por la vía oral fue sustentada en un estudio realizado en soldados de la Armada de la República de Corea del Sur para prevenir el resfriado común<sup>(44)</sup>, los autores sugieren que el tratamiento disminuyó la tasa significativamente, pero estos resultados no pueden ser generalizados a la población general.

Finalmente, Chen menciona que las megadosis dosis de vitC son seguras para el paciente, de acuerdo con lo descrito por un panel de expertos del Instituto Nacional del Cáncer que es parte del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América<sup>(45)</sup>, aunque mencionan

se debe evitar en pacientes con factores de riesgo para toxicidad, como son los que tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enfermedad renal y urolitiasis.

Otros investigadores en diferentes países realizaron revisiones sobre el uso de la vitC en la COVID-19 planteando su uso como alternativa terapéutica<sup>(46-51)</sup> basándose en algunos casos a los datos referidos por Chen<sup>(40)</sup> y ensayos clínicos que se están llevando a cabo (ClinicalTrials.gov: NCT04264533, NCT04323514, NCT04342728, NCT04344184) en los cuales el momento de inicio, las dosis y días de duración, así como su asociación a otros fármacos permitirá acumular evidencia de la utilidad del AA en la COVID-19, sus resultados aún no han sido publicados.

Por otro lado Carr<sup>(52)</sup> menciona el potencial efecto benéfico de la vitC en los pacientes con COVID-19 crítico que van a la UCI y cursan con SDRA, basándose en la disminución de la mortalidad obtenida por Fowler et al<sup>(39)</sup> quienes usaron aproximadamente 15 gr de AA al día por 4 días en pacientes con SDRA asociado a sepsis. Pero recordemos que cuando se analizaron los resultados primarios (disminución de los escores de falla orgánica y de los biomarcadores inflamatorios) no hubo diferencia con el placebo, además la disminución de la mortalidad fue resultado de un análisis exploratorio no ajustado.

Earar et al<sup>(53)</sup> analizan las publicaciones médicas y químicas publicadas desde el año 2015, con las cuales identifican los argumentos que apoyan el uso de vitC en la COVID-19. La respuesta inflamatoria frente al virus ocasiona daño de los neumocitos tipo 2 con una acción retardada del IFN y disminución de la replicación viral, la activación de los macrófagos asociado a una mayor necesidad de generar ATP para la respuesta inflamatoria hace que se activen mecanismos de oxidación aeróbica y anaeróbica con la generación de ERO que se empiezan a acumular lo que genera la disminución de NAD + inhibe la GADPH, con disminución de la producción de ATP y piruvato, lo que conduce a una crisis energética y muerte celular. La administración intravenosa de altas dosis de vitamina C en sepsis y choque séptico actúa como prooxidante para las células inmunes, dependiente de la glucólisis para la función bioenergética, pero como antioxidante para las células epiteliales pulmonares, que producen ATP por fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial. Además, la vitamina C puede inhibir la producción de lactato en las células inmunes y las células epiteliales alveolares tipo II. La administración intravenosa de altas dosis de vitamina C puede ser beneficiosa para el paciente con COVID-19 si la decisión se toma en el momento adecuado, lo antes posible después del informe de dificultad respiratoria, con base en puntuaciones clínicas y biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo.

A la fecha, las revisiones de diferentes sociedades clínicas científicas no recomiendan el uso de megadosis de vitC como profilaxis o tratamiento de la COVID-19<sup>(54-60)</sup> algunas de ellas hacen mención a los efectos benéficos potenciales que pudiera tener el fármaco como preventivo debido a que hay alguna evidencia no concluyente ni generalizable de la disminución del desarrollo de resfriado común cuando se usa profilácticamente en un estudio en soldados<sup>(44)</sup>, y teniendo en cuenta que en esta enfermedad la familia de coronavirus humanos puede ser un agente etiológico frecuente, pero es importante reconocer que la secuencia genómica de los coronavirus antes mencionados es diferente a la de los nuevos beta coronavirus.

Donde coinciden la mayoría de las sociedades clínicas científicas es de brindar las recomendaciones diarias de vitC a los pacientes infectados por SRAS-CoV-2 y en la necesidad de suplementar la vitC como parte de los micronutrientes en pacientes con evidencia de desnutrición asociada a la COVID-19<sup>(54,55,58,59)</sup> sin ofrecer megadosis.

Fuji et al<sup>(60)</sup> realizaron el ensayo VITAMINS que fue un estudio multicéntrico, abierto y randomizado en 10 UCI de Australia, Nueva Zelanda y Brasil reclutaron 216 pacientes con shock séptico. Los pacientes del grupo control recibieron hidrocortisona sola comparándola con el grupo que recibió hidrocortisona más vitC más tiamina endovenosa. Los autores no encontraron diferencia en la sobrevida y días libres de vasopresor, tampoco hubo beneficios secundarios respecto a la mortalidad, días libres del ventilador, terapia de reemplazo renal y estancia en UCI y el hospital.

Recientemente, Moskowitz et al<sup>(61)</sup> han reportado los resultados del estudio ACTS, un ensayo randomizado, ciego, multicéntrico de AA más corticoides más tiamina endovenosa comparada con placebo en pacientes con shock séptico. Los autores reportaron que el tratamiento combinado no brindó reducción en los escores de falla orgánica comparado con el placebo, por lo tanto no recomiendan el uso rutinario de esta combinación en pacientes con shock séptico.

Finalmente, Hwang et al<sup>(62)</sup> han publicado los resultados del estudio ATESS que fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado por placebo en 111 pacientes con shock séptico, el tratamiento experimental incluía 50 mg / Kg (máximo 3 g) de vitC y tiamina 200 mg intravenosas cada 12 horas por 48 horas versus placebo; los autores no encontraron mejoría significativa en su objetivo primario (mejoría del puntaje de falla orgánica) ni en los secundarios (mortalidad, menos días de ventilación, disminución de vasopresores, entre otros). Los resultados de este estudio aunados a los antes mencionados no han podido demostrar el efecto benéfico que se describió del uso

de vitC en pacientes críticos, que incluye los que necesitan ventilación mecánica.

En base a la información científica existente y después de analizarla, coincidimos con las apreciaciones de algunos investigadores<sup>(62-65)</sup> en que no hay evidencia suficiente ni contundente que permita usar de forma rutinaria la vitC como medida preventiva o terapéutica coadyuvante en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 debido a que no hay ensayos que evalúen su efecto de forma directa, el sustento referido por algunos autores es experiencia personal, es basada en otras infecciones respiratorias diferentes o se basa en pacientes sepsis o SDRA de etiología variada.

Consideramos que desde el punto de vista teórico puede haber un potencial beneficio, pero frente a la falta de evidencia razonable el único uso que se debe hacer sería en un ensayo clínico. Esto mientras se espera los resultados de los diferentes estudios que se están realizando como se mencionó anteriormente.

## CONCLUSIONES

La severidad de la COVID-19 está relacionada a una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo mal regulados, los que interactuarán para amplificar su efecto de lesión celular y tisular que termina desencadenando el SDRA. La vitamina C tiene un efecto antioxidante y es capaz de regular la respuesta inflamatoria, pero como fármaco preventivo y terapéutico de las enfermedades infecciosas ha mostrado resultados controversiales. No se recomienda usar de forma rutinaria la vitamina C en la prevención o tratamiento de la COVID-19, excepto que se haga dentro del desarrollo de un ensayo clínico.

**Conflictos de interés:** Los autores niegan conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):221-36.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
- Decreto Supremo N° 008-2020-SA que declara en Emergencia Sanitaria a nivel nacional, por el plazo de noventa (90) días calendario y dicta medidas de prevención y control del COVID-19 [Internet]. Disponible en : [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/605928/DS\\_008-2020-SA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/605928/DS_008-2020-SA.PDF)
- Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen*. 2020;46(suppl 1):65-77.
- Accinelli RA, Xu CMZ, Wang J-DJ, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):302-311.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;80(6):607-13.
- Biswas S, Das R, Ray Banerjee E, Immunobiology and Regenerative Medicine Research laboratory, Department of Zoology, University of Calcutta, West Bengal, India. Role of free radicals in human inflammatory diseases. *AIMS Biophysics*. 2017;4(4):596-614.
- Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;22(1):18-35.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(2):222.
- Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*. 2020. In press, disponible en : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014256520300928>
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(6):105948.
- Kasmi Y, Khataby K, Souiri A, Ennaji MM. Coronaviridae: 100,000 Years of Emergence and Reemergence. En: *Emerging and Reemerging Viral Pathogens* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 8 de julio de 2020]. p. 127-49. Disponible en : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128194003000077>
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
- Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition:

- Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1562.
17. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32.
  18. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.
  19. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):1466.
  20. Steller J, Alberts J, Ronca A. Oxidative Stress as Cause, Consequence, or Biomarker of Altered Female Reproduction and Development in the Space Environment. *IJMS*. 2018;19(12):3729.
  21. Parvez S, Long MJC, Poganik JR, Aye Y. Redox Signaling by Reactive Electrophiles and Oxidants. *Chem Rev*. 2018;118(18):8798-888.
  22. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griending KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res*. 2018;122(6):877-902.
  23. Henriques SF, Duque P, López-Fernández H, Vázquez N, Fdez-Riverola F, Reboiro-Jato M, et al. Multiple independent L-gulonolactone oxidase (GULO) gene losses and vitamin C synthesis reacquisition events in non-Deuterostomian animal species. *BMC Evol Biol*. 2019;19(1):126.
  24. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJNPH*. 2020;3(1):74-92.
  25. Padayatty S, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis*. 2016;22(6):463-93.
  26. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 2019;11(10):2412.
  27. Russell RM, Suter PM. Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos.pdf. En: *Harrison Principios de medicina interna*. 19.a ed. McGraw-Hill; 2016.
  28. Office of Dietary Supplements - Vitamina C [Internet]. [citado 15 de julio de 2020]. Disponible en <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspañol/>
  29. McCall SJ, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw K-T, Myint PK. Plasma Vitamin C Levels: Risk Factors for Deficiency and Association with Self-Reported Functional Health in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk. *Nutrients*. 2019;11(7):1552.
  30. Castillo Velarde ER. Vitamina C en la salud y en la enfermedad. *RFMH*. 2019;19(4):95-100.
  31. Petersen R. Advancements in Free-Radical Pathologies and an Important Treatment Solution with a Free-Radical Inhibitor. 2018;31.
  32. L. Langlois P, Lamontagne F. Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition*. 2019;60:185-90.
  33. Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
  34. Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H, Zhao Y, Tseng Y, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International*. 2018;2018:1-12.
  35. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 8 de agosto de 2013 [citado 28 de julio de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005532.pub3>
  36. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehtrens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*. 2017;21(1):300.
  37. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2017;151(6):1229-38.
  38. Carr AC. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses. *Crit Care*. 2019;23(1):265.
  39. Fowler III AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261.
  40. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*. 2020;5:100028.
  41. Consenso de expertos de Shanghai sobre el tratamiento integral de la enfermedad por coronavirus en Shanghai. Grupo de expertos de Shanghai sobre el tratamiento clínico de la enfermedad por coronavirus nuevo. [Internet]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*. 2020 [citado 19 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>
  42. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19—Update From Shanghai and U.S. Medical Institutions. *Glob Adv Health Med*. 2020;9:216495612093476.
  43. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):708.
  44. Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ Mil Health*. 2020;bmjmilitary-2019-001384.

45. PDQ® Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. PDQ High-Dose Vitamin C. Bethesda [Internet]. MD: National Cancer Institute. 2013 [citado 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq>
46. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479-90.
47. Hernández A, Papadacos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación.* 2020;67(5):245-52.
48. Aguilar B. Micronutrientes: reguladores del sistema inmunológico y su utilidad en COVID-19. *Innovare: Rev Ciencia Tecnol.* 2020;9(1):39-45.
49. Wu R, Wang L, Kuo H-CD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(3):56-70.
50. Nitulescu G, Paunescu H, Moschos S, Petrakis D, Nitulescu G, Ion G, et al. Comprehensive analysis of drugs to treat SARS-CoV-2 infection: Mechanistic insights into current COVID-19 therapies (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(2):467-88.
51. dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;129:110493.
52. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):133.
53. Earar K, Arbune M, Dorobat CM, Rusu-Negraia M, Stefanescu V, Indrei LL, et al. Biochemical Effects and Therapeutic Application of Vitamin C (C6H8O6) on COVID-19 Infection. *Rev Chim.* 2020;71(5):473-8.
54. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition.* 2020;39(6):1631-8.
55. Bermúdez C, Pereira F, Trejos-Gallego D, Pérez A, Puentes M, López LM, et al. Recomendaciones nutricionales de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica para pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. *Rev Nutr Clin Metab.* 2020;3(1):74-85.
56. González-Salazar LE, Guevara-Cruz M, Hernández-Gómez KG, Serralde Zúñiga AE. Nutritional management of the critically ill inpatient with COVID-19. A narrative review. *Nutr Hosp [Internet].* 2020 [citado 27 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articulos/03180/show>
57. Vásconez-García AE, Moyón-Constante MÁ. Recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados con infección respiratoria grave (IRAG) sospechosa o confirmada por COVID-19. *Rev Colomb Cir.* 2020;35(2):244-9.
58. Martinuzzi A, Magnífico L, Asus N, Cabana L, Kecskes C, Lipovestky F, et al. Recomendaciones respecto al manejo nutricional de pacientes COVID-19 admitidos a Unidades de Cuidados Intensivos. *Rev Arg de Ter Int.* 2020;Supl1:28-35.
59. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Síntesis Rápida de Evidencia: Suplementos vitamínicos para prevención o tratamiento de COVID-19. Lima: ESSALUD; 2020.
60. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(5):423.
61. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, Gong J, Doshi PB, Grossestreuer AV, et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(7):642.
62. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang D-H, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med [Internet].* 11 de agosto de 2020 [citado 23 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06191-3>
63. Abat ME, Larracas C, Cabaluna IT. Should Vitamin C/Ascorbic Acid infusion be used in the treatment of COVID-19? :13.
64. Adams KK, Baker WL, Sobieraj DM. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Ann Pharmacother.* 2020;54(8):820-6.
65. Kim SB, Yeom JS. Reply: Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother.* 2020;52(2):224.

#### Correspondencia

Flores Silva Carlos Humberto  
 Dirección: Manzana X - lote 20 Urb. San Andrés V Etapa Trujillo - Perú  
 Teléfono: 988004388  
 Correo: [cfloress7@upao.edu.pe](mailto:cfloress7@upao.edu.pe)

#### Revisión de pares

Recibido: 27/08/2020  
 Aceptado: 15/12/2020