

ÁCIDO LIPOICO

El ácido alfa lipoico (AL) es un micronutriente básico, parecido a una vitamina, en el metabolismo celular, con gran actividad antioxidante y antiinflamatoria. El AL desempeña un papel esencial en las reacciones bioenergéticas mitocondriales y ha llamado mucho la atención como antioxidante para su uso en el manejo de complicaciones diabéticas como la retinopatía, la neuropatía y otras enfermedades vasculares⁶⁰.

Algunos estudios indican que la hiperglucemia entre las personas sin diabetes previa, es un fuerte predictor de una mal pronóstico y evolución de la enfermedad COVID-19, e incluso evolucionan peor que los pacientes con diabetes tipo 2 ¹¹⁹. En informes preliminares, que presentan las características clínicas de pacientes con Covid-19, se observó hiperglucemia en el 51% de los casos ¹²⁰. Parece ser que el virus conduce a un deterioro transitorio de la función de las células de los islotes pancreáticos como ya se demostró en el virus del SARS-CoV ¹²¹.

ACE2, una enzima necesaria y presente en diversos órganos, es la puerta de entrada que utiliza el virus SARS-CoV-2 para entrar en las células humanas. En un estudio realizado en ratones diabéticos, los niveles de ACE2 en el pulmón se elevaron supuestamente en comparación con los ratones control y volvieron al nivel de control cuando se administró insulina ¹²². Al reducir los niveles de ACE2 glicosilada en el tejido pulmonar mediante el control glucémico, posiblemente podría reducir el número de sitios de unión viral glicosilados en el pulmón y, por lo tanto, posiblemente mejorar parte de la inflamación y los síntomas de la enfermedad de COVID-19. Esto también sugiere una posible hipótesis del asa paracrina para la infección por COVID-19, donde el virus infecta el páncreas y el pulmón, lo que lleva a hiperglucemia y aumento de la regulación de la ACE2 glicosilada en el pulmón, además de la unión e inflamación del virus. Por lo tanto, un control glucémico deficiente podría hacer que la enfermedad sea más grave ¹²³. En una serie de casos de 138 pacientes con COVID-19, la terapia con glucocorticoides se usó en el 44,9% de los pacientes que no son de la UCI y el 72,2% de los pacientes de la UCI, y presumiblemente este uso de glucocorticoides hizo que la hiperglucemia y posiblemente los síntomas clínicos fueran más graves ¹²⁴.

La lesión pulmonar aguda (ALI por sus siglas en inglés, acute lung injury), una complicación crítica frecuente en paciente con sepsis o infección, muestran un elevado ratio de mortalidad (entre 30 y 40%) a pesar de las técnicas avanzadas de soporte utilizadas⁶³. De momento, no existe un tratamiento efectivo y bien establecido para el ALI. El ALI se caracteriza por daño en el sistema capilar alveolar y un incremento de la permeabilidad vascular pulmonar, resultando en edema pulmonar, hipoxia e infiltración de neutrófilos polimorfonucleares en el espacio alveolar, el cual finalmente deteriora la función respiratoria⁶⁴. La inflamación incontrolada y sostenida tiene un papel importante en la patogénesis del ALI. Por ello, la supresión del sistema inmune innato que

media la respuesta inflamatoria excesiva, así como la tormenta de citoquinas generada, podría atenuar la progresión del ALI.

El ácido lipoico (AL) ha demostrado tener una actividad antioxidante y antiinflamatoria mediante la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico y especies reactivas al oxígeno (radicales libres). Recientemente se ha demostrado que el ácido alfa lipoico, puede suprimir la respuesta inflamatoria mediada por NF-kB.⁶⁷ NF-kB está involucrado en sepsis severa, shock séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y daño pulmonar agudo⁶⁸. El daño pulmonar agudo se caracteriza por la acumulación de una gran cantidad de neutrófilos en los pulmones, aumento de la generación de especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno y un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias. Algunos estudios experimentales sugieren que el exceso de estrés oxidativo desencadena un proceso apoptótico en las células derivando al daño pulmonar. Por tanto, es plausible que el uso de agentes que inhiben o eliminan la generación excesiva de radicales, puedan utilizarse en el SDRA y el daño pulmonar agudo. El AL ha mostrado en modelos animales, efectos beneficiosos al disminuir la activación de NF-kB en tejidos pulmonares, resultando en una disminución de los niveles séricos de citoquinas inflamatorias, y también aumentando la capacidad antioxidante de los pulmones.⁷⁰ En un estudio llevado a cabo en modelos animales con ácido alfa lipoico y zinc, ha corroborado el mismo mecanismo de acción, sugiriendo que su administración podría ser un nuevo agente profiláctico para el ALI.⁷¹

Uno de los síntomas de infección por SARS-CoV-2 es la anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto) de forma repentina y duradera. Las dosis orales de 600 mg/día de AL pueden revertir la pérdida del olfato debido a infecciones del tracto respiratorio superior. Los posibles mecanismos que explican esta reversión incluyen la liberación del factor de crecimiento del nervio y el efecto antioxidante. Ambos se muestran positivos en la regeneración de las neuronas receptoras olfativas⁶². Cuando se utiliza ácido R-lipoico en lugar de ácido alfa lipoico las dosis eficaces en clínica son menores.

El ácido lipoico (AL) mejora la sensibilidad a la insulina y evita la formación de los productos finales de la glicación, mejorando el estatus antioxidante. Además, es cofactor de dos enzimas que juegan un papel clave en el metabolismo de la glucosa ¹²⁵. El ácido lipoico es un buen candidato para la prevención y tratamiento de la COVID-19.

Referencias Bibliográficas

60 – Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Dec;93(12):1021-7.

62 – Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope*. 2002 Nov;112(11):2076-80.

63 – G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody et al., Incidence and outcomes of acute lung injury. *New England Journal of Medicine*, vol. 353, n^o. 16, pp. 1685–1693, 2005.

64 – S. E. Erickson, G. S. Martin, J. L. Davis, M. A. Matthay, and M. D. Eisner. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005. *Critical Care Medicine*, vol. 37, n^o. 5, pp. 1574–1579, 2009.

67 – Lin YC, Lai YS, Chou TC. The protective effect of alpha-lipoic Acid in lipopolysaccharide-induced acute lung injury is mediated by heme oxygenase-1. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:590363.

68 – Tergaonkar V: NF.B pathway: a good signaling paradigm and therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol* 38:1647Y1653, 2006

70 – Cadirci E, Altunkaynak BZ, Halici Z, Odabasoglu F, Uyanik MH, Gundogdu C, Suleyman H, Halici M, Albayrak M, Unal B. Alpha-lipoic acid as a potential target for the treatment of lung injury caused by cecal ligation and puncture-induced sepsis model in rats. *Shock*. 2010 May;33(5):479-84.

71 – Shoji Y, Takeuchi H, Fukuda K, Fukunaga K, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, Kawakubo H, Miyasho T, Hiratsuka T, Inomata M, Betsuyaku T, Kitagawa Y. The alpha-lipoic acid derivative DHLHZn: a new therapeutic agent for acute lung injury in vivo. *Inflamm Res*. 2017 Sep;66(9):803-811.

119 – Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States [received via email]. Released April 17, 2020. Accessed April 16, 2020

120 – Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–513

121 – Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Sep;47(3):193-9.

122 – Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler M. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):563

123 – Brufsky A. Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 Epidemic [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25887

124 – Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475

125 – Yang Y, Li W, Liu Y, Li Y, Gao L, Zhao JJ. Alpha-lipoic acid attenuates insulin resistance and improves glucose metabolism in high fat diet-fed mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2014 Oct;35(10):1285-92. doi: 10.1038/aps.2014.64. Epub 2014 Aug 25