

## Artículo de revisión

# N-acetilcisteína y otros donantes de azufre como preventivo y terapia complementaria para COVID-19

Heidi N du Preez<sup>1\*</sup>, Colleen Aldous<sup>2</sup>, Hendrik G Kruger<sup>1</sup> & Johnson Lin<sup>3</sup>

1. Unidad de Investigación de Catálisis y Péptidos, Universidad de KwaZulu-Natal, Campus de Westville, Durban, Sudáfrica.
2. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de KwaZulu-Natal, Durban, Sudáfrica.
3. Escuela de Ciencias de la Vida, Universidad de KwaZulu-Natal, Durban, Sudáfrica.

**\*Autor para correspondencia:**

Heidi N du Preez, correo electrónico: [hdp@heididupreez.com](mailto:hdp@heididupreez.com)

Unidad de Investigación de Catálisis y Péptidos, Universidad de KwaZulu-Natal, Campus de Westville, Durban, 4041, Sudáfrica.

Se publicará en **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences Journal** julio de 2022 <https://doi.org/10.1155/1970/4555490>

Accepted Manuscript

# 1 N-acetilcisteína y otros donantes de azufre como 2 preventivo y terapia complementaria para COVID-19

## 3 4 **Abstracto**

5 El glucocálix epitelial de las vías respiratorias desempeña un papel importante en la prevención de la  
6 entrada del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en las células epiteliales, mientras  
7 que el glucocálix endotelial contribuye a la permeabilidad y el tono vascular, así como a la modulación  
8 de las respuestas inmune, inflamatorias y de coagulación. Con una amplia evidencia en la literatura  
9 científica de que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está relacionada con la disfunción  
10 epitelial y endotelial, preservar el glucocálix debe ser el foco principal de cualquier protocolo de  
11 tratamiento de COVID-19 . La unidad funcional más estudiada del glucocálix es el sulfato de heparán  
12 de glucosaminoglicano, donde el grado y la posición de los grupos sulfato determinan la actividad  
13 biológica.

14 La N-acetilcisteína (NAC), y otros donantes de azufre, contribuye a la reserva de sulfato inorgánico, la  
15 molécula limitante de velocidad en la sulfatación. NAC no solo es un precursor del glutatión, sino que  
16 también se convierte en sulfuro de hidrógeno, sulfato inorgánico, taurina, coenzima A y albúmina. Al  
17 optimizar la disponibilidad de sulfato inorgánica y, por lo tanto, la sulfatación, se propone que se  
18 puede prevenir la COVID-19, o al menos atenuar la mayoría de los síntomas.

19 Se necesita un protocolo integral de tratamiento de COVID-19 para preservar el glucocálix tanto en la  
20 prevención como en el tratamiento de COVID-19. Se proponen el uso de NAC a una dosis de 600 mg  
21 para la prevención de COVID-19, pero se debe administrar una dosis más alta de NAC (oferta de 1200  
22 mg) en el primer inicio de los síntomas. En los enfermos graves a críticos, se aconseja que el NAC IV se  
23 administre inmediatamente después del ingreso hospitalario, y en la etapa tardía de la enfermedad,  
24 se debe considerar el tiosulfato de sodio IV. La doxiciclina como inhibidor de la proteasa evitará la  
25 diseminación y una mayor degradación del glucocálix.

26  
27 **Palabras clave:** N-acetilcisteína, tiosulfato de sodio, albúmina, glutatión, SARS-CoV-2, COVID-19,  
28 sulfatación, sulfato de heparán, glucocálix, sulfato inorgánico

## 33 **Abreviaturas**

34 enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); barrera hematoencefálica (BBB); cisteína dioxigenasa  
35 (CDO); enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); cistionina  $\gamma$ -liasa (CSE); cisteína (Cys); retículo  
36 endoplásmico (ER); endotelial (En); glicocáliz endotelial (EnGL); epitelial (Ep); glicocáliz epitelial  
37 (EpGL); glicocomaminoglicano g (GAG); glicocáliz (GL); glutatión (GSH); glucosa-6-fosfato  
38 deshidrogenasa (G6PD); heparanasa (HPSE); sulfato de heparán (HS); proteoglicano sulfato de  
39 heparán  
40 (HSPG); hidroxiclороquina (HCQ); albúmina sérica humana (HSA); sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ );  
41 interleucina (IL); intravenosa (IV); metionina (Met); mieloperoxidasa (MPO); metilsulfonilmetano  
42 (MSM); Nacetilcisteína (NAC); factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B); proteoglicanos (PG);  
43 especies reactivas de oxígeno (ROS); aminoácido de azufre (SAA); coronavirus 2 relacionado con el  
44 síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2); superóxido dismutasa (SOD); proteína espiga (SP);  
45 tiosulfato de sodio (STS); sulfonucleótido 3-fosfoadenoseno 5-fosfosulfato (PAPS); sulfotransferasa (ST  
46 o SULT); factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ); ventilación (VT).

47

## 48 **1. Introducción**

49

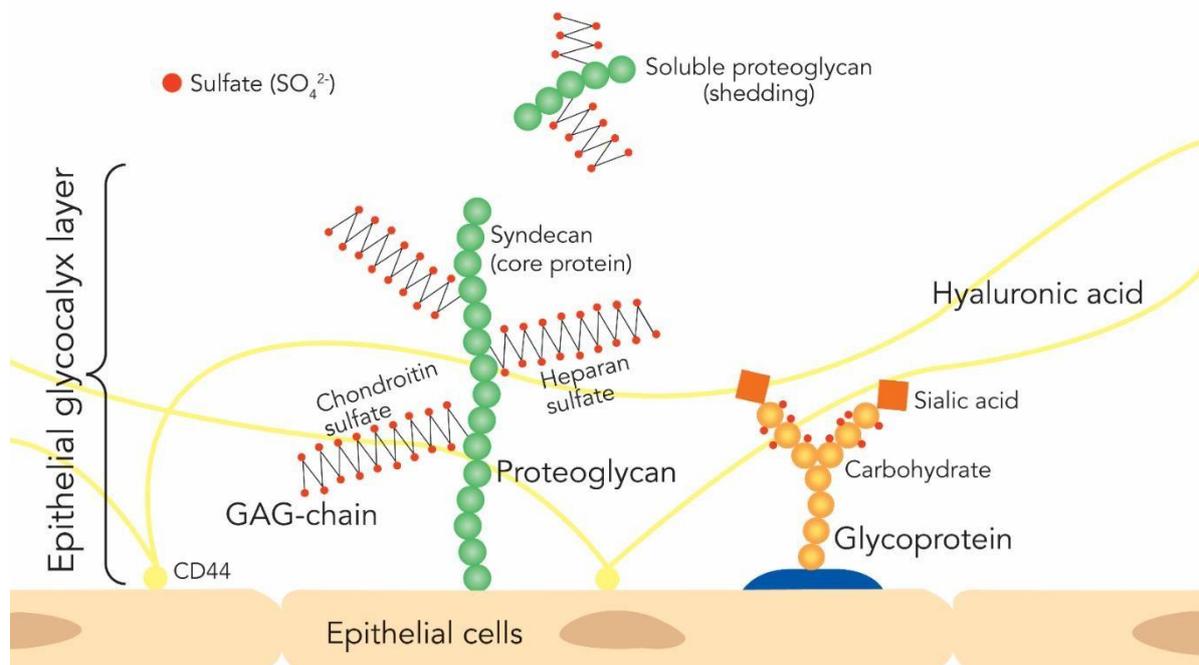
50 La pandemia que rodea a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por la infección  
51 por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo, se ha asociado con una  
52 inmensa interrupción económica y social en todo el mundo, además de las altas tasas de mortalidad.  
53 Más de dos años después, sigue siendo necesario encontrar soluciones terapéuticas eficaces para  
54 prevenir y tratar la enfermedad deestablecida. Debido a sus diversas funciones fisiológicas en la  
55 infección viral y la inflamación, el uso de N-acetilcisteína (NAC) y tiosulfato de sodio (STS) (Hayden  
56 2020b, a) fue recomendado en las primeras etapas de la pandemia, por los autores y varios otros  
57 científicos, tanto para la prevención como para el tratamiento de COVID-19. Es importante  
58 comprender la ciencia subyacente a estas recomendaciones, que se explicará en esta revisión.

59

60 Recientemente hemos revisado la patogénesis de COVID-19 (du Preez et al. 2022) que proporciona,  
61 entre otras cosas, una visión general completa de la sulfatación del glicocáliz (GL), además de resaltar  
62 la importancia de un GL sulfatado intacto para la protección natural contra la infección por SARS-CoV-  
63 2 (du Preez et al. 2022; Targosz-Korecka et al. 2021). Proporcionamos un breve resumen aquí de  
64 nuestra hipótesis de su sulfuración, para que el resto del manuscrito (tratamiento de COVID-19) pueda  
65 entenderse mejor. GL se referirá tanto al glicocáliz epitelial (EpGL) como al glicocáliz endotelial  
66 (EnGL), a menos que se especifique.

67  
68 Dado que el GL rodea a todas las células eucariotas, el EpGL sirve como interfaz entre nuestras células  
69 internas y el mundo externo. Por lo tanto, sirve como la primera defensa del sistema inmune innato,  
70 y si se ve comprometido, somos vulnerables a la avalancha de diversos patógenos, virus y toxinas  
71 ambientales (du Preez et al. 2022). El GL es una capa densa de proteínas y cadenas de carbohidratos  
72 que forma una malla que se extiende hacia la matriz extracelular y está involucrada en muchos  
73 procesos biológicos críticos. Compuesto de glicoproteínas unidas a la membrana, proteoglicanos (PG)  
74 y cadenas laterales de glicosaminoglicanos (GAG) altamente sulfatados (Figura 1), el GL es  
75 particularmente esencial para las funciones de barrera (Dogne, Flamion y Caron 2018), así como una  
76 inmunidad moduladora (du Preez et al. 2022), inflamación (Arokiasamy et al. 2019; Meyer y Jaspers  
77 2015) y coagulación (Clausen et al. 2020; Thacker et al. 2014; Hajmohammadi et al. 2003; Kazatchkine  
78 et al. 1981). Como consecuencia de su interacción con múltiples proteínas, los PG de heparán sulfato  
79 (HS) de superficie celular (HSPG) están involucrados en procesos de desarrollo, regeneradores,  
80 infecciosos e inflamatorios (Vanpouille et al. 2007). Es importante tener en cuenta que la densidad y  
81 la posición de los grupos sulfato en la estructura HS determinarán principalmente estas interacciones  
82 HS-proteína (Delos et al. 2017; du Preez et al. 2022), y por lo tanto la actividad biológica de la  
83 sulfatación.

84



85

86 **Figura 1:** Presentación esquemática del glucocálix epitelial (GL) en células de mamíferos, formando  
87 una estructura en forma de malla que se proyecta en la matriz extracelular (ECM). El proteoglicano

88 presentado es un sindecano con cadenas laterales de heparán sulfato y sulfato de condroitina  
89 glicosaminoglicano (GAG). Los grupos sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) están indicados en puntos rojos, unidos a las  
90 cadenas laterales GAG y glicoproteína. El ácido hialurónico no está sulfatado y anclado al receptor  
91 CD44 en la membrana celular. La glicoproteína consiste en una base proteica con cadenas de  
92 carbohidratos (círculos naranjas) que se extienden hacia el espacio extracelular con ácido siálico  
93 (cuadrado naranja) unido en la posición terminal de las cadenas de oligosacáridos. Los proteoglicanos  
94 solubles y las cadenas GAG libres pueden aparecer en el espacio extracelular.

95  
96 La sulfatación ocurre en todos los tejidos e implica la transferencia de un grupo sulfato a varios  
97 sustratos, como proteínas, GAG, lípidos, hormonas, diversos medicamentos y toxinas (Girard,  
98 Baekkevold y Amalric 1998; MacArthur et al. 2007; Nimni, Han y Córdoba 2007; Kurogi et al. 2017;  
99 Foster y Mueller 2018; Cohen et al. 2018; du Preez et al. 2022). La disponibilidad de sulfato inorgánico  
100 en el huésped fue identificada como el factor limitante de la tasa de sulfatación (Nimni, Han y Córdoba  
101 2007; Pecora et al. 2006; Gregus,  
102 Oguro y Klaassen 1994). El grado de sulfatación y la vía de trans-sulfuración (Rosado, Salvador y  
103 Bonatto 2007; Klaassen y Boles 1997; Bourgonje et al. 2021) está involucrado en muchos aspectos de  
104 la salud, ya que controla una gama tan amplia de sustancias. La capa GL intacta consiste en muchas  
105 cadenas GAG altamente sulfatadas, que proporcionan una densidad de carga negativa para la capa  
106 superficial epitelial (Ep) y endotelial (En) (Kolárová et al. 2014; du Preez et al. 2022), y capacidad de  
107 unión para una variedad de ligandos de proteínas cargadas positivamente (Becker 2020). La carga  
108 negativa, principalmente debido a la presencia de grupos sulfato, es crítica para la función biológica y  
109 de barrera, especialmente para prevenir la unión de patógenos cargados negativamente (du Preez et  
110 al. 2022). Los cambios en la densidad de carga, y por lo tanto el grado de sulfatación GAG, a menudo se  
111 asocian con diversos trastornos (da Costa, Reis y Pashkuleva 2017; du Preez et al. 2022). Si bien los  
112 diferentes tejidos y tipos de células varían en la estructura de HS, la estructura de HS puede variar  
113 entre individuos y con la edad. Parece evidente que estas diferencias en la composición de HS pueden  
114 contribuir al tropismo tisular y / o la susceptibilidad del huésped a la infección por virus y varios otros  
115 patógenos (da Costa, Reis y Pashkuleva 2017; Peerboom et al. 2017; Farach-Carson et al. 2014; du  
116 Preez et al. 2022).

117  
118 Antes de la vacunación contra el COVID-19, los ancianos eran más susceptibles al SARS-CoV-2, donde  
119 el perfil típico del paciente críticamente enfermo era de 65 años o más, presentando comorbilidades  
120 y SDRA (Poe y Maíz 2020; De Flora, Balansky y La Maestra 2020). Las principales comorbilidades  
121 relacionadas con COVID-19 fueron enfermedad pulmonar, cardíaca y renal preexistente, diabetes

122 mellitus (DM) (Yuki, Fujiogi y Koutsogiannaki 2020), obesidad (El-Missiry, El-Missiry y Othman 2020;  
123 Lemkes et al. 2012), cáncer y patologías cerebrovasculares (Sansone et al. 2020). Los factores  
124 dietéticos, como el bajo nivel de vitamina D y glutatión, también aumentan la susceptibilidad a COVID-  
125 19 (Jain y Parsanathan 2020; Polonikov 2020). Hoy, más de dos años después, la inmunosupresión en  
126 un grupo de población más joven parece ser un importante factor predisponente para la infección por  
127 SARS-CoV-2 (Brüssow 2022; Li et al. 2022). La investigación acumulada relaciona la disfunción del GL  
128 con el envejecimiento y estas condiciones omorbias de COVID-19 c(Varga et al. 2020; Meli 2019), que  
129 también se asocian con inflamación crónica (Lemkes et al. 2012; Meyer y Jaspers 2015; du Preez et al.  
130 2022) y el estrés oxidativo (Kwiatkowska 2019). Esto pone de relieve la probabilidad de que un GL  
131 disruptadosea el principal factor predisponente a la susceptibilidad a la COVID-19 (du Preez et al. 2022;  
132 Cumpstey et al. 2021). Como es evidente en las condiciones comórbidas relacionadas con COVID-19,  
133 el estrés oxidativo y la inflamación crónica resultan en la atenuación del GL (Lemkes et al. 2012; Meyer  
134 y Jaspers 2015; Kwiatkowska 2019). Además, la disfunción en aumenta la inflamación sistémica y el  
135 estrés oxidativo, la degradación de GL e induce un estado procoagulante y antifibrinolítico (Sansone  
136 et al. 2020).

137  
138 Dado que todos estamos expuestos a SARS-CoV-2, la pregunta principal es por qué más del 80% de la  
139 población mundial no se infectó antes de la introducción de la vacuna COVID-19, fue asintomática o  
140 mostró solo síntomas muy leves (Mason 2020; Meyerowitz et al. 2021; Milani et al. 2020), en  
141 comparación con el pequeño porcentaje de personas que se enfermaron gravemente (Paterson et al.  
142 2020; Bourgonje et al. 2021). El factor variable no parece tanto la expresión de los receptores de la  
143 enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), sino más bien el grado de sulfación de GAG, que  
144 afectará la integridad del GL, aumentando la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y atenuando  
145 la capacidad de modular las respuestas inflamatorias y coagulatorias cuando el GL está subsuflado (du  
146 Preez et al. 2022). La expresión de ACE2 es low en un GL sulfatado bien conservado, que actúa como  
147 una barrera estructural (Targosz-Korecka et al. 2021). Por lo tanto, es evidente que las propiedades  
148 estructurales y funcionales del GL juegan un papel crítico en la patogénesis de COVID-19. En esta  
149 revisión, destacaremos las estrategias de tratamiento para preservar mejor el GL, con énfasis en NAC  
150 y otros donantes de azufre como precursores del sulfato inorgánico para apoyar la sulfatación.

151

## 152 **2. Glucocálix**

153

## 154 **2.1 Propiedades estructurales del glucocálix (GL)**

155 La matriz extracelular que rodea a todas las células es una capa externa compleja de PG, glicoproteínas  
156 unidas al ácido siálico, GAG, glicolípidos y proteínas como el colágeno (Uchimido, Schmidt y Shapiro  
157 2019; Dogne, Flamion y Caron 2018). Este recubrimiento de polisacárido de glicoproteína se conoce  
158 como GL.

159 Las proteínas plasmáticas como la antitrombina (AT) y la albúmina también se unen dentro de la EnGL  
160 (Aldecoa et al. 2020). Los PG son proteínas centrales ancladas a la membrana apical de Ep- y EnCs, con  
161 varias cadenas laterales GAG unidas covalentemente a los PG (Figura 1).

162

163 Las cadenas de glicosaminoglicanos que se unen a los PG son lineales largas, hidrófilas (Varki 2017),  
164 polisacáridos cargados negativamente (PS), a saber, HS, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán,  
165 sulfato de queratán e hialuronano no sulfatado (Oshima et al. 2017; Uchimido, Schmidt y Shapiro  
166 2019; van Gemst et al. 2018; Lemkes et al. 2012). El HS es el GAG más estudiado y predominante y  
167 actúa como receptor y reservorio de citoquinas (Lortat-Jacob y Grimaud 1992), enzimas, proteínas de  
168 factor de crecimiento, como AT (Vanpouille et al. 2007), y proteínas de adhesión celular, modulando  
169 así su distribución, concentración y actividad biológica (Simeonovic et al. 2018; Huang et al. 2018;  
170 Collins y Trowbridge 2019). HSPG desempeña un papel crítico en el mantenimiento y la regulación de  
171 diversas funciones, incluida la entrada viral en las células diana, la permeabilidad vascular (Becker et  
172 al. 2010), las respuestas inflamatorias e inmunes y la actividad de coagulación (du Preez et al. 2022).  
173 La longitud de la cadena GAG y el número y la ubicación de los grupos sulfato en los diversos dominios  
174 determinan la afinidad de unión a las proteínas específicas (Stopschinski et al. 2018; Jiang et al. 2020;  
175 Oshima et al. 2017; Galvis-Ramírez, Quintana-Castillo y Bueno-Sánchez 2018) y, por tanto, función  
176 biológica (Haeger et al. 2018; Vanpouille et al. 2007; Trowbridge y Gallo 2002). El grado de sulfatación  
177 ejerce la principal influencia sobre la actividad biológica, por lo tanto, la capacidad del GL para modular  
178 la inflamación y la coagulación, además de las funciones de barrera (du Preez et al. 2022).

179

## 180 **2.2 Sulfatación**

181 En las células de mamíferos, el proceso de sulfatación comienza con la absorción de sulfato inorgánico  
182 del medio extracelular (Girard, Baekkevold y Amalric 1998), donde el sulfato inorgánico debe activarse  
183 antes de reaccionar con la molécula aceptora. En mamíferos, esta forma activada de sulfato es el  
184 sulfonucleótido 3-fosfoadenosina 5-fosfosulfato (PAPS), que es el donante universal de sulfato para  
185 las reacciones de sulfotransferasa (ST o SULT) (Thacker et al. 2014; Girard, Baekkevold y Amalric 1998).  
186 Los ST transfieren el sulfato de PAPS a una posición específica en la estructura GAG (Girard, Baekkevold

187 y Amalric 1998) y, por lo tanto, contribuyen significativamente a la diversidad de los GAG (da Costa,  
188 Reis y Pashkuleva 2017; du Preez et al. 2022).

189

### 190 **2.3 Papel fisiológico del glucocálix**

191 En condiciones fisiológicas normales y saludables, los HSPG interactúan y modulan la actividad de  
192 varias moléculas (Denys y Allain 2019), incluidas las enzimas protectoras como la superóxido  
193 dismutasa (SOD) (Marki et al. 2015), las citoquinas (Martin et al. 2016), los factores de crecimiento  
194 (Kolárová et al. 2014; Cagno et al. 2019), factores anticoagulantes, albúmina (Becker et al. 2010),  
195 erizos, sin alas e inhibidores de la proteasa (Izvolosky et al. 2003). Por lo tanto, aparte de su papel  
196 esencial en la función de barrera y la evasión de patógenos (du Preez et al. 2022), el GL contribuirá a la  
197 regulación de la coagulación, la adhesión de leucocitos (Iba y Levy 2019; Hayden 2020a; Martin et al.  
198 2016) y protección contra la inflamación y el estrés oxidativo (Aldecoa et al. 2020; du Preez et al. 2022).  
199 Cualquier cambio en estas funciones se correlaciona con una amplia gama de consecuencias  
200 fisiopatológicas como la inflamación acelerada, el síndrome de fuga capilar y la consiguiente formación  
201 de edema (Arokiasamy et al. 2019), hipercoagulación, hiperagregación de placas dejadas y pérdida de  
202 respuesta vascular (Kolárová et al. 2014; du Preez et al. 2022; Collins et al. 2013). El GL y el HS no solo  
203 regulan los procesos fisiológicos, sino que también están implicados en muchas patologías, incluyendo  
204 cáncer, infección y enfermedades vasculares, y trastornos neurodegenerativos (Denys y Allain 2019;  
205 Reitsma et al. 2007; du Preez et al. 2022; da Costa, Reis y Pashkuleva 2017; Hayden 2019; Hayden  
206 2020a; Dogne, Flamion y Caron 2018; Nadanaka et al. 2014; Gordts et al. 2014; Simeonovic et al.  
207 2018).

208

209 De relevancia para COVID-19, el papel principal del EpGL es la capacidad de un GL intacto altamente  
210 sulfatado, cargado negativamente, para repeler el SARS-CoV-2 a través de fuerzas electrostáticas,  
211 evitando así la invasión celular (du Preez et al. 2022). La mayoría de las partículas virales tienen una  
212 carga negativa neta a pH neutro, y el SARSCoV-2 no es una excepción. Varios informes de investigación  
213 confirmaron que la proteína espiga (SP) del SARS-CoV-2 y la puntuación neta GRAVY son altamente  
214 negativas (Tahir Ul Qamar et al. 2020; Awadasseid et al. 2020; Baig et al.

215 2020; Odhaib y Al-Aubaidy 2020). No obstante, si la GL está sub sulfatada y la 3-O-sulfotransferasa 3B  
216 (3OST-3B) está sobre expresada, como es el caso durante las condiciones inflamatorias crónicas, la GL  
217 puede facilitar la entrada al SARS-CoV-2 (du Preez et al. 2022). Además, un GL subsulfatado y  
218 degradado no solo aumentará la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, sino que también  
219 obstaculizará la capacidad de modular la respuesta inmune e inflamatoria y la coagulación.

220

### 221 **3. Modelo de sepsis – degradación del glucocálix**

222

223 En pacientes con COVID-19 que presentan síntomas graves, se ha establecido la sepsis, que es una  
224 condición complicada que se puede definir como una disfunción orgánica grave causada por una  
225 respuesta incontrolable del huésped a infección (Suzuki et al. 2019). Después de la exposición a un  
226 patógeno infeccioso o insulto inflamatorio, la alteración en la composición del GL es una de las  
227 primeras características durante la sepsis (Martin et al. 2016; Iba y Levy 2019). Después de la infección,  
228 lesión aguda o condiciones infelices, glucuronidasas como las heparanasas (HPSE) (Cagno et al. 2019;  
229 Veraldi, Zouggari y de Agostini 2020; GalvisRamirez, Quintana-Castillo y Bueno-Sánchez 2018),  
230 especies reactivas de oxígeno (ROS) (Martin et al. 2016) y otras proteasas (Kim et al. 2017; Dogne,  
231 Flamion y Caron 2018; Rizzo et al. 2021), causan desprendimiento de HS y PG (Becker et al. 2010;  
232 Kolárová et al. 2014; Benatti, Fabro y Miranda 2020). Posteriormente, las moléculas de adhesión como  
233 la E-selectina y las moléculas de adhesión n intercelular se exponen en el endotelio desnudo (Biagi  
234 2016; Arokiasamy et al. 2019; Meli 2019; Kim et al. 2017), que resultan en inflamación acelerada  
235 (Constantinescu, Vink y Spaan 2003), permeabilidad vascular (Galvis-Ramírez, Quintana-Castillo y  
236 Bueno-Sánchez 2018; Gouverneur et al. 2008), edema, agregación plaquetaria, hipercoagulación y  
237 pérdida de la capacidad de respuesta vascular (Majerczak et al. 2017; Iba y Levy 2019; Martin et al.  
238 2016; Meli 2019; Weidenfeld y Kuebler 2018; du Preez et al. 2022).

239

240 La degradación pulmonar de EnGL aumenta la disponibilidad de moléculas de adhesión de superficie  
241 En a las microesferas circulantes. Contribuye a la adhesión de neutrófilos, lo que lleva a daño alveolar  
242 difuso, edema pulmonar intersticial y formación de coágulos durante la lesión pulmonar aguda en  
243 sepsis y SDRA (Iba y Levy 2019; Haeger et al. 2018; Suzuki et al. 2019). Existe una clara asociación entre  
244 el desprendimiento de GL epitelial alveolar y endotelial y el establecimiento de SDRA (Benatti, Fabro  
245 y Miranda 2020; Rizzo et al. 2021) y COVID-19 (Targosz-Korecka et al. 2021). Además, los fragmentos  
246 circulantes de HS son capaces de influir en los factores de crecimiento y otras vías de señalización  
247 distantes al sitio de la lesión gl, lo que explica las consecuencias sistémicas (es decir, para o  
248 endocrinas) de la degradación de GL (Oshima et al. 2017; Hermans y Bernard 1999), y apoya la relación  
249 entre el daño renal y el estado proinflamatorio sistémico observado en la sepsis (Galvis-Ramírez,  
250 Quintana-Castillo y Bueno-Sánchez 2018) y COVID-19. La inducción asociada a Psis de HPSE  
251 desencadena la degradación de la HS vascular, lo que lleva al colapso de la ENGL pulmonar y renal  
252 (Oshima et al. 2017; Galvis-Ramírez, Quintana Castillo y Bueno-Sánchez 2018). Si bien la pérdida  
253 pulmonar de EnGL contribuye a la infección pulmonar a través de la promoción del edema pulmonar  
254 y la adhesión de neutrófilos, se encontró que la degradación glomerular de HS mediada por HPSE

255 podría inducir una pérdida temprana de filtración glomerular en ausencia de edema o inflamación  
256 renal (Oshima et al. 2017).

257

258 Además de las infecciones virales (Benatti, Fabro y Miranda 2020), múltiples factores pueden causar  
259 degradación del GL, incluida la cirugía mayor, isquemia / reperfusión, hipoxia / reoxigenación,  
260 ventilación mecánica (Collins et al. 2013; Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019; du Preez et al. 2022),  
261 sobrecarga de sodio (Kim et al. 2017; Marki et al. 2015), ox-LDLs (Dogne, Flamion y Caron 2018; Meli  
262 2019; Majerczak et al. 2017), sepsis, shock hemorrágico, estrés cizallamiento excesivo, hipervolemia  
263 (Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019; Aldecoa et al. 2020), hiperglucemia (Kim et al. 2017; Iba y Levy  
264 2019), citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (Gouverneur et al. 2008;  
265 Dogne, Flamion y Caron 2018), interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10 (Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019;  
266 Galvis-Ramírez, Quintana-Castillo y Bueno-Sánchez 2018; Becker et al. 2010), metaloproteinasas de  
267 matriz (MMPs) (Marki et al. 2015; Weidenfeld y Kuebler 2018; Martin et al. 2016) y especies reactivas  
268 de oxígeno/nitrógeno (Arokiasamy et al. 2019).

269

270 Preservar la integridad del GL es primordial tanto en la prevención como en el tratamiento de  
271 enfermedades infecciosas. Dado que la mayoría de las propiedades fisiológicas del GL están  
272 determinadas por el grado de sulfato GAG, las formas de optimizar el sulfato inorgánico, el sustrato  
273 limitante de la velocidad para la sulfatación, deben ser el foco principal del tratamiento. Los Ep- y EnGL  
274 intactos, con GAG sulfatados adecuados, previenen la infección viral y la replicación (du Preez et al.  
275 2022), determinan la permeabilidad vascular, los efectos anticoagulantes, antitrombóticos y anti  
276 agregantes (Ku y Bae 2014; Thacker et al. 2014), atenuar las interacciones entre células sanguíneas y  
277 pared de los vasos (Hayden 2020a), mediar la detección de estrés por cizallamiento (Meli 2019),  
278 permitir una señalización equilibrada, propiedades antioxidantes (Aldecoa et al. 2020), modular la  
279 inflamación (Dogne, Flamion y Caron 2018) y cumplir un papel vasculoprotector (Reitsma et al. 2007;  
280 Becker 2020; Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019; Kolárová et al. 2014). En esta revisión, ampliaremos  
281 el papel de NAC como precursor del sulfato inorgánico y su papel potencial como agente preventivo y  
282 terapéutico para combatir COVID-

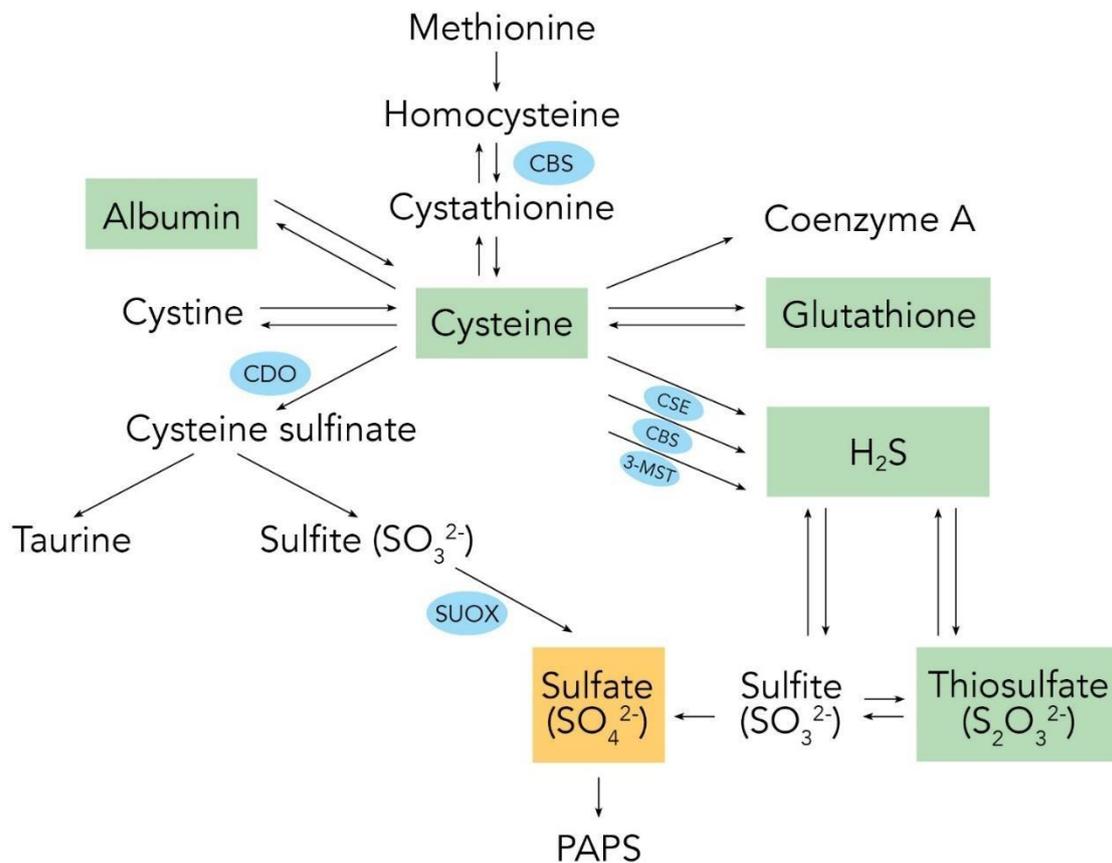
283 19.

#### 284 **4. NAC como precursor fisiológico**

285

286 La mayor parte de la literatura hasta la fecha se centra en la NAC como precursor del glutatión (GSH)  
287 (Sen 1999; Debnath et al. 2020; De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Ibrahim et al. 2020; Kwiatkowska  
288 2019; Olver, Haddad y Land 2000). Sin embargo, es importante darse cuenta de que después de que

289 el NAC libre ingresa a una célula, se hidroliza rápidamente para liberar cisteína (Cys), el sustrato de  
 290 velocidad de límite para GSH intracelular (Elhidsi, Fachrucha y Yudha Irawan 2021; Dominari et al.  
 291 2021), así como sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ ) (De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Fu et al. 2012;  
 292 Bourgonje et al. 2021; Citi et al. 2020), sulfato inorgánico (Nimni, Han y Córdoba 2007), taurina  
 293 (Hagiwara et al. 2014; Rosado, Salvador y Bonatto 2007), Coenzima A (Gota 2018) y síntesis de  
 294 albúmina (Paramasivan et al. 2020) (Figura 2). NAC, por lo tanto, tiene muchas funciones fisiológicas,  
 295 aparte de ser un antioxidante precursor de GSH.



296  
 297 **Figura 2:** Diagrama del metabolismo del azufre. El aminoácido esencial de azufre metionina se  
 298 convierte en cisteína, un precursor de la albúmina, cistina, coenzima A, glutatión, sulfuro de hidrógeno  
 299 ( $H_2S$ ), taurina y sulfato ( $SO_4^{2-}$ ).  $H_2S$  puede convertirse en tiosulfato ( $S_2O_3^{2-}$ ) y sulfuro ( $SO_3^{2-}$ ), que se  
 300 oxidan a sulfato. La enzima cistionina- $\beta$ -sintasa (CBS) convierte la homocisteína en cistionina,  
 301 mientras que la cisteína dioxigenasa (CDO) es responsable de la conversión de cisteína en cisteína  
 302 sulfinato. La sulfuro oxidasa (SUOX) oxida el sulfuro a sulfato.  $H_2S$  se genera a partir de la cisteína por  
 303 tres vías diferentes a través de CBS, cistionina- $\gamma$ -liasa (CSE) o 3-mercaptopiruvato sulfurtransferasa  
 304 (3-MST). Adaptado con permiso de CC por 4.0 (du Preez et al. 2022).

305

306 Dado que se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 causa un rápido agotamiento de los  
307 aminoácidos de azufre (AEA) debido al estrés oxidativo o la proteólisis inducida por la inflamación  
308 (Bourgonje et al. 2021), la reposición de aminoácidos se vuelve aún más crítica (Nimni, Han y Cordoba  
309 2007). Se ha demostrado que el tratamiento con NAC repone con éxito los niveles de SAA, donde se  
310 ha observado un rápido aumento en los niveles circulantes de Cys a las pocas horas de la  
311 suplementación con NAC (Bourgonje et al. 2021). Durante un estudio en ratas, la farmacocinética de  
312 NAC reveló que después de la administración oral, el 77% de NAC se mantuvo en el cuerpo y solo el  
313 3% se excretó en las heces, mientras que otro estudio en humanos indicó que después de la  
314 suplementación oral de NAC a 400 mg por dosis única, el nivel de Cys aumentó a 4 mg / L en plasma  
315 (Leelarungrayub et al. 2011).

316

#### 317 **4.1 Glutación**

318 Dado que Cys es el sustrato limitante de la velocidad en la síntesis intracelular de GSH y sulfato  
319 inorgánico, los niveles bajos de Cys darán como resultado niveles más bajos de GSH y sulfato  
320 inorgánico. A través de una serie de reacciones redox en el plasma, NAC afecta directamente a la  
321 reserva de aminoácidos de cistina extracelular y Cys intracelular (Poe y Corn 2020; Nimni, Han y  
322 Córdoba 2007). NAC favorecerá la síntesis de GSH durante el estrés oxidativo. Si hay una mayor  
323 demanda de GSH debido al estrés oxidativo, como durante la infección viral (Bartolini et al. 2021),  
324 ejercicio extremo o de resistencia (Mason et al. 2020) y condiciones hipóxicas (Bourgonje et al. 2021;  
325 Dominari et al. 2021), tendrá un efecto inhibitorio sobre la síntesis de sulfato inorgánico. La  
326 disminución del potencial redox, común en pacientes con COVID-19 de alto riesgo, incluidos adultos  
327 mayores y aquellos con DM no controlada, causa alteraciones en la actividad del receptor TNF $\alpha$  hacia  
328 un estado proinflamatorio (Poe y Corn 2020; Elhidsi, Fachrucha y Yudha Irawan 2021; Bourgonje et al.  
329 2021). Se sabe que la infección por virus RNA induce estrés oxidativo en las células huésped, y la  
330 creciente evidencia indica que la replicación viral está regulada por el estado redox de la célula  
331 huésped (De Flora, Balansky, y La Maestra 2020; Fratta Pasini et al. 2021; Dominari et al. 2021;  
332 Chavarría et al. 2021). Los pacientes ancianos con enfermedad COVID-19 moderada y grave, y los  
333 hombres tenían niveles plasmáticos más bajos de GSH reducido (Polonikov 2020; De Flora, Balansky y  
334 La Maestra 2020), niveles más altos de ROS y mayor estado redox (relación ROS/GSH) que los pacientes  
335 con COVID-19 con enfermedad leve (Polonikov 2020; Dominari et al. 2021; Cazzola et al. 2021). Erel et  
336 al. encontraron que los niveles de tiol disminuyeron a medida que aumentaba la gravedad de la  
337 enfermedad (Erel et al. 2021), mientras que du Preez et al. plantearon la hipótesis de que los niveles  
338 bajos de tiol / deficiencia de piel de sules una causa subyacente de COVID-19 (du Preez et al. 2022). Si

339 estos pacientes eran bajos en GSH (Doğan et al. 2021; Khanfar y Al Qaroot 2020), se puede suponer  
340 que los niveles de Cys eran bajos (Bartolini et al. 2021) y, en consecuencia, sulfato inorgánico, o podría  
341 atribuirse a una mayor demanda de Cys o sulfato inorgánico durante una enfermedad grave (Cazzola  
342 et al. 2021; Erel et al. 2021; Horowitz y Freeman 2020). Bartonlini et al. demostraron in vitro que la  
343 infección por SARS-CoV-2 perjudica el metabolismo del GSH celular y su papel en la homeostasis redox  
344 de las proteínas celulares, y da lugar a cambios en la composición de los tioles extracelulares (Bartolini  
345 et al. 2021; Altay et al. 2021). A pesar de que se encontró que los pacientes con COVID-19 con  
346 deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PD) (Buinitskaya et al. 2020; Jain et al. 2020) y  
347 aquellos con el glutatión S-transferasa (GST) theta 1 (GSTT1)<sup>-/-</sup> genotipo o Ile 105Val glutatión S-  
348 transferasa P1 (GSTP1) polimorfismo, fueron más susceptibles a la infección y tuvieron tasas de  
349 mortalidad más altas (Abbas et al. 2021; Saadat 2020), la disponibilidad de Cys tendrá una mayor  
350 influencia en el estado y el resultado redox. Se ha planteado la hipótesis de que la disminución  
351 dependiente de la edad de GSH y Cys en fluidos extracelulares no solo es el factor causal (du Preez et  
352 al. 2022), sino también un marcador molecular de mayor riesgo de infección y desarrollo de COVID-19  
353 grave (Cazzola et al. 2021; Erel et al. 2021; Khanfar y Al Qaroot 2020; Karkhanei, Ghane y Mehri 2021).

354

#### 355 **4.2 Sulfuro de hidrogeno(H<sub>2</sub>S)**

356 El H<sub>2</sub>S endógeno apoya las funciones bioenergéticas celulares basales y fisiológicas, mientras que la  
357 actividad de este soporte metabólico disminuye con el envejecimiento fisiológico (Szabo et al. 2014).  
358 En la última década se han establecido múltiples funciones reguladoras biológicas para H<sub>2</sub>S como  
359 transmisor gaseoso endógeno (Bourgonje et al. 2021; Fu et al. 2012; Módis et al. 2013). H<sub>2</sub>S es  
360 producido, respectivamente, por la cistationina β-sintasa (CBS), CSE y 3-mercaptopiruvato  
361 sulfurtransferasa (3-MST) (Bourgonje et al. 2021; Módis et al. 2013; Citi et al. 2020) (Figura 2). CBS y  
362 CSE sirven como estimuladores endógenos de la bioenergética celular, mientras que el 3-MST sirve  
363 como regulador de la bioenergética celular (Módis et al. 2013). Además, durante la reducción  
364 fisiológica del oxígeno, H<sub>2</sub>S sirve como estimulador del transporte de electrones en células de  
365 mamíferos, al actuar como donante de electrones mitocondrial (Szabo et al. 2014; Módis et al. 2013).  
366 Parece probable que el estrés y los estados hipóxicos (Fu et al. 2012; Szabo et al. 2014) favorecen H<sub>2</sub>S  
367 como sustrato de "emergencia" que equilibra y complementa el efecto de donación de electrones de  
368 los donantes de electrones derivados del ciclo de Krebs (Marutani et al. 2021). Cabe destacar que es  
369 probable que la concentración libre de H<sub>2</sub>S de la célula esté constantemente en equilibrio dinámico  
370 con un grupo mucho más grande de formas unidas de azufre, incluidos los grupos tiol de proteínas. La  
371 producción mitocondrial de H<sub>2</sub>S comienza con Cys (Szabo et al. 2014; Fu et al. 2012; Cazzola et al.  
372 2021), y por lo tanto se puede suponer que en condiciones hipoxicas, habría una mayor demanda de

373 H<sub>2</sub>S como donante de electrones (Bourgonje et al. 2021), con el consiguiente efecto inhibitorio sobre  
374 la síntesis de sulfato inorgánico y GSH, con Cys como compuesto limitante de velocidad (Marutani et  
375 al. 2021). A pesar de que la mayoría de las principales vías catabólicas de H<sub>2</sub>S en las mitocondrias  
376 conduce a la formación de tiosulfato, que finalmente se convierte en sulfato (Citi et al. 2020), H<sub>2</sub>S se  
377 vería favorecido como donante de electrones en condiciones hipóxicas y de estrés. Esto afectará el  
378 grado de sulfatación de HS (Collins y Troeberg 2019). Además, los aumentos en los niveles  
379 intracelulares de H<sub>2</sub>S y ROS, mediados por condiciones hipóxicas (Bourgonje et al. 2021), pueden  
380 inducir sinérgicamente la despolarización de la membrana (Szabo et al. 2014). Esto dará como  
381 resultado un aumento de los niveles de iones de calcio citosólicos, lo que conducirá a la activación de  
382 la respuesta al estrés del retículo endoplásmico (ER) involucrada en el inicio de la apoptosis (Bahar,  
383 Kim y Yoon 2016). De hecho, se encontró que los depósitos de proteínas virales derivadas de la  
384 corona resultan en estrés ER y disfunción mitocondrial en los EpC afectados (Nasi et al. 2020).

385 El H<sub>2</sub>S intrínsecamente sintetizado es ampliamente estudiado debido al papel que desempeña como  
386 mediador proinflamatorio a altas concentraciones. La inhibición de la Endógena H<sub>2</sub>S alivia la condición  
387 inflamatoria enferma, mientras que la H<sub>2</sub>S exógena, liberada de compuestos naturales de azufre y  
388 SAA, ha mostrado efectos protectores en los sistemas biológicos (Szabo et al. 2014; Marutani et al.  
389 2021). H<sub>2</sub>S es estimulante a concentraciones más bajas, mientras que tiene un efecto inhibitorio sobre  
390 las funciones bioenergéticas celulares a concentraciones más altas (Módís et al. 2013). La inflamación,  
391 la hipoxia y la sobrecarga de calcio regulan al alza la expresión del gen CSE y un aumento simultáneo  
392 en la concentración de H<sub>2</sub>S (Módís et al. 2013; Marutani et al. 2021). Por el contrario, H<sub>2</sub>S a bajas  
393 concentraciones fisiológicas (Evgen'Ev y Frenkel 2020; Fu et al. 2012; Bourgonje et al. 2021) se ha  
394 demostrado que exhibe potentes propiedades antivirales y antiinflamatorias (Wong, Lee y Kua 2021;  
395 Cazzola et al. 2021), actividad mucolítica (Citi et al. 2020), así como mejorar diversas manifestaciones  
396 de inflamación, incluidas ROS, óxido nítrico, TNF $\alpha$  e IL-6 (Evgen'Ev y Frenkel 2020; Bourgonje et al.  
397 2021) y previene la disfunción endotelial en patologías cardiovasculares (Citi et al. 2020). Además, H<sub>2</sub>S  
398 atenúa la lesión del tejido pulmonar al inducir la regulación ascendente de ACE2, mientras que H<sub>2</sub>S  
399 puede exhibir su actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 al interferir tanto con ACE2 como con la  
400 serina 2 de la proteasa de la membrana (Bourgonje et al. 2021; Cazzola et al. 2021). Los pacientes con  
401 COVID-19 con un resultado más favorable mostraron niveles circulantes de H<sub>2</sub>S más altos que los  
402 encontrados en pacientes con neumonía grave por COVID-19 (Citi et al. 2020; Cumpstey et al. 2021).

403 Parece evidente que la concentración de H<sub>2</sub>S debe permanecer en un equilibrio homeostático para  
404 ejercer sus efectos protectores. A pesar de que Cys es el sustrato limitante de velocidad para la  
405 producción de H<sub>2</sub>S, el piridoxal 5' fosfato (vitamina B6) es un cofactor muy importante, no solo  
406 compatible con CBS y CSE, sino también la conversión de Cys en sulfato inorgánico a través de CDO,

407 junto con hierro. Al complementar con NAC para aumentar los niveles de Cys, es imperativo garantizar  
408 que una deficiencia de los nutrientes importantes del cofactor no perjudique las conversiones  
409 metabólicas en la vía del metabolismo del azufre.

410

### 411 **4.3 Sulfato inorgánico**

412 A pesar de que un pequeño porcentaje de sulfato inorgánico se encuentra en los alimentos y  
413 diversas fuentes de agua potable, la principal fuente de sulfato inorgánico para los seres humanos es  
414 la biodegradación de las proteínas de la dieta.

415 En primer lugar, el aminoácido esencial de azufre metionina (Met) se convierte en Cys (Nimni, Han y  
416 Córdoba 2007). A partir de entonces, la enzima citosólica, CDO, cataliza la conversión de Cys en ácido  
417 sulfínico de cisteína, el paso inicial en la vía de transsulfuración que conduce a la formación de sulfato  
418 inorgánico y taurina (Wilkinson y Waring 2002) (Figura 2). CDO se encuentra principalmente en el  
419 hígado y el cerebro, con algo de actividad cardíaca, renal y tiroidea. Se sabe que el paso catalizado por  
420 CDO es limitante de la velocidad y que esta ruta metabólica es responsable de la producción de la  
421 mayoría del sulfato inorgánico in vivo, ya que la absorción de sulfato inorgánico a través del tracto  
422 gastrointestinal es relativamente ineficiente en humanos (Wilkinson y Waring 2002). El principal  
423 mecanismo regulador de la actividad enzimática CDO funciona a nivel postraduccional. En condiciones  
424 fisiológicas normales, los altos niveles postprandiales de Met o Cys mejorarán la actividad de CDO a  
425 través de la inhibición de su degradación a través de la vía del proteasoma de ubiquitina. En el caso de  
426 la cirrosis hepática, sin embargo, la actividad de CDO disminuye significativamente a pesar de los altos  
427 niveles de Met. Parece prudente que la expresión de CDO se regule a nivel de ARNm en lugar de a  
428 nivel de proteína. Se encontró que las citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , y el factor de  
429 crecimiento transformante-beta (TGF- $\beta$ ), regulan a la baja la CDO a nivel de ARNm (Hagiwara et al.  
430 2014; Wilkinson y Waring 2002). Esto es evidente en diversas condiciones de salud con un componente  
431 autoinmune o inflamatorio, donde generalmente se observan altos niveles plasmáticos de Cys con  
432 bajas concentraciones plasmáticas de sulfato inorgánico (Wilkinson y Waring 2002). En consecuencia,  
433 se pueden esperar niveles reducidos de sulfatación de HS durante las condiciones inflamatorias (du  
434 Preez et al. 2022).

435

436 La mayoría de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en UCI están siendo colocados en nutrición  
437 enteral (Fontana et al. 2020). Met es un aminoácido esencial, mientras que Cys es condicionalmente  
438 esencial ya que no siempre se sintetiza lo suficiente, y los neonatos prematuros tienen una incapacidad  
439 relativa para convertir Met en Cys (Yarandi et al. 2011). La mayoría de las mezclas de aminoácidos  
440 enterales y parenterales carecen de Cys ya que es inestable en solución (Hoffer 2017; Yarandi et al.

2011). Un modelo de rata con síndrome del intestino corto encontró que cuando las dietas enterales se complementaron con Cys y Met, se observó un mejor potencial redox de cisteína / cistina plasmática y un mayor crecimiento adaptativo de la mucosa ileal (Yarandi et al. 2011). Es importante tener en cuenta que la contribución de Metal grupo paps es 6-10 veces menor que la de Cys (Pecora et al. 2006). Los pacientes con nutrición enteral probablemente no reciben cantidades suficientes de Cys (Thibault et al. 2021), y durante la tormenta de citoquinas observada en COVID-19, la conversión de Cys o NAC en sulfato inorgánico parece reducirse o inhibirse debido al efecto inhibitorio de las citoquinas sobre CDO (Wilkinson y Waring 2002). Si bien se debe considerar la adición de Cys a la alimentación enteral o al NAC intravenoso (IV) para los enfermos moderados a graves, se debe explorar el STS IV en la etapa tardía de COVID-19, ya que se convierte más fácilmente en sulfato inorgánico. Se recomienda una proteína de fácil digestión para pacientes leves a moderadamente enfermos, como la proteína de suero de leche, con alto contenido de Cys y albúmina (Madureira et al. 2007). Otro aspecto a considerar con la nutrición enteral y parenteral es el contenido muy alto de calcio en comparación con los bajos niveles de Cys y magnesio (Yarandi et al. 2011; Al-Jurf y Chapman-Furr 1985; Leder, Silverberg y Stewart 2009). Tanto el SARS-CoV como los altos niveles de iones de calcio intracelulares inducirían estrés en la sala de emergencias (Qaswal et al. 2021; Bahar, Kim y Yoon 2016). Dado que los altos niveles de calcio también regulan al alza la expresión génica de CSE (Marutani et al. 2021), aumentando así los niveles de H<sub>2</sub>S y, en consecuencia, la despolarización de la membrana (Szabo et al. 2014), se liberarán aún más iones de calcio, creando un círculo vicioso que exacerba la señalización de estrés inflamatorio (Zhang y Kaufman 2008) y la apoptosis (Bahar, Kim y Yoon 2016).

461

La cisteína es uno de los aminoácidos en el grupo de aminoácidos precursores de hepatitis c involucrados tanto en la albúmina como en la síntesis de sulfato inorgánico. La estrecha disposición entre la síntesis de albúmina y las tasas catabólicas (Amadi et al. 2009) sugiere que existe un estado de equilibrio rápido entre las reservas de aminoácidos relacionadas con la albúmina y la síntesis de sulfato inorgánico en el hígado. Cabe señalar que mientras que la albúmina sérica humana (HSA) se fabrica exclusivamente en el hígado, el sulfato inorgánico hepático también se mezcla con el formado en otros tejidos en el espacio fluido de la extracélular. La síntesis de sulfato inorgánico en una persona sana depende principalmente de la extensión de la reutilización del azufre del sulfato para sintetizar nuevos compuestos de azufre. Estas conversiones pueden ocurrir a través de la intervención de microorganismos en el tracto intestinal, aunque también pueden ocurrir conversiones similares en las células tisulares (Awwad et al. 1970). Por lo tanto, parece probable que exista inhibición competitiva en la síntesis entre sulfato y albúmina (Amadi et al. 2009). Pecora et al. indicaron que la vía de reclutamiento de sulfato f en el catabolismo de los SAAs fue activa in vivo (Pecora et al. 2006).

475 Descubrieron que los GAG están subsulfatados debido a la reducción de la absorción de sulfato  
476 extracelular (Amadi et al. 2009), causada por una mutación en la displasia distrófica sulfato  
477 transportada (Dtdst), que se revirtió con la aplicación de NAC hipodérmico. Esto confirma que el  
478 catabolismo de aminoácidos contribuirá a la reserva de sulfato intracelular cuando la disponibilidad  
479 de sulfato extracelular es baja. Por lo tanto, la contribución de los compuestos de tiol, como NAC y  
480 HSA, a la sulfatación GAG se vuelve significativa al aumentar la concentración plasmática de sulfato  
481 inorgánico (Pecora et al. 2006; Amadi et al. 2009). Por el contrario, los niveles bajos de Cys o HSA darán  
482 como resultado GAG subsulfatados. El ion de contribución dietética a la sulfatación GAG se ha revisado  
483 ampliamente en otros lugares (du Preez et al. 2022).

484 Además de que NAC y HSA son donantes de azufre, STS, metilsulfonilmetano (MSM) (Butawan,  
485 Benjamin y Bloomer 2017) y PS sulfatados (Sansone et al. 2020; Song et al. 2020; Kwon et al. 2020;  
486 Tandon et al. 2021; Tiwari et al. 2020) aumentarán los niveles intracelulares de sulfato inorgánico y,  
487 por lo tanto, exhibirán propiedades antivirales e inmunomoduladoras. STS proporciona protección  
488 contra la lesión cerebral isquémica y la lesión pulmonar aguda a través de la inhibición de la  
489 activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) y la producción inducida por TNFα de  
490 citoquinas y ROS, evitando así la regulación ascendente de IL6. Está bien establecido que el STS es un  
491 potente agente antioxidante y antiinflamatorio, y se ha utilizado para tratar la intoxicación por  
492 cianuro (Zakharov et al. 2015; Bebartá et al. 2017) y la calcifilaxis (Yu et al. 2015) con un historial  
493 notablemente seguro. STS también actúa como donante de H<sub>2</sub>S (Evgen'Ev y Frenkel 2020).

494 En conjunto, estas observaciones sugieren un potencial terapéutico para STS en COVID-19, tomado  
495 por vía oral, inhalada o intravenosa (Evgen'Ev y Frenkel 2020; Hayden 2020b).

496

497 Como fuente de azufre orgánico, el MSM aumentará la síntesis de GSH (Amirshahrokhi y Bohlooli  
498 2013) y sulfato inorgánico. Amirshahrokhi demostró que el MSM atenúa la lesión pulmonar y hepática  
499 inducida en ratones, demostrada por la reducción de los niveles de TNFα, malondialdehído (MDA) y  
500 mieloperoxidasa (MPO), y un aumento en los niveles de SOD, GSH y catalasa (CAT) en los tejidos  
501 pulmonares y hepáticos (Amirshahrokhi y Bohlooli 2013). Varios estudios demostraron que el MSM  
502 inhibe la liberación inducida por lipopolisacáridos de biomarcadores de estrés oxidativo, como NO y  
503 prostaglandina E2 en macrófagos, a través de la regulación a la baja de la señalización NF-κB  
504 (Mohammadi et al. 2012; Kim et al. 2009). Kalman et al. informaron que el MSM inhibe potencialmente  
505 la translocación de la subunidad p65 de NF-κB al núcleo, minimizando así los eventos posteriores  
506 asociados con la inflamación local y sistémica (Kalman et al. 2012; Velusamy y Tamizhselvi 2018; van  
507 der Merwe y Bloomer 2016). De hecho, la suplementación con HSH minimizar la expresión de muchas  
508 citoquinas proinflamatorias (Kalman et al. 2012; Sousa-Lima et al. 2016; van der Merwe y Bloomer  
509 2016; Amirshahrokhi y Bohlooli 2013). Esto se confirma en un estudio en el que los HSH atenuaron la  
510 colitis experimental al reducir el nivel de la IL-1β y protegieron contra la lesión hepática al disminuir  
511 los niveles de TNFα e IL-6 (Sousa-Lima et al. 2016; Amirshahrokhi y Bohlooli 2013). En otro estudio, el

512 MSM mitigó significativamente los cambios histopatológicos pulmonares y pancreáticos, disminuyó la  
513 actividad de la amilasa sérica y la MPO, e inhibió la expresión de IL-1 $\beta$  inducida por caeruleína. Además,  
514 el HSM redujo los niveles de H<sub>2</sub>S inducidos por caeruleína al disminuir la expresión de CSE en los  
515 pulmones y el páncreas, aumentando la expresión de CD34 + (Velusamy y Tamizhselvi 2018). Muchas  
516 de estas propiedades beneficiosas de los HSH podrían atribuirse al aumento de los niveles  
517 intracelulares de sulfato inorgánico y, por lo tanto, a la mejora de la sulfatación GAG.

518

#### 519 **4.4 Albúmina**

520 En condiciones fisiológicas normales, la presión oncótica en el sistema vascular es mantenida por  
521 HSA (Meli 2019). El desprendimiento de HSPG promueve la fuga de albúmina y, por lo tanto, reduce  
522 la turgencia tisular (Amadi et al. 2009). La hipoalbuminemia se observa con frecuencia en pacientes  
523 con DM, hipertensión e insuficiencia cardíaca crónica, y estadísticamente son más vulnerables a la  
524 infección por SARS-CoV-2. La hipoalbuminemia es un factor conocido en sepsis, SDRA y COVID-19  
525 (Jiang et al. 2020; Johnson, Fatemi y Winlow 2020). Se ha informado que los niveles bajos de  
526 albúmina se observan en casi el 81% de las muertes por COVID-19 (Johnson, Fatemi, and Winlow  
527 2020).

528

529 La hipoalbuminemia, la enfermedad vascular y la coagulopatía se han relacionado con COVID-19 y se  
530 ha demostrado que predicen resultados independientes de la edad y la morbilidad (Johnson, Fatemi y  
531 Winlow 2020). Todas estas condiciones pueden estar relacionadas con el grado de sulfatación GAG  
532 (du Preez et al. 2022). HSA también juega un papel vital en el metabolismo de las grasas al unir los  
533 ácidos grasos y mantenerlos en forma soluble en el plasma. La hiperlipemia, por lo tanto, ocurre en  
534 situaciones clínicas de hipoalbuminemia (Busher 1990), que se ha asociado con COVID-19 (Johnson,  
535 Fatemi y Winlow 2020). Las preguntas de investigación importantes son: ¿la hipoalbuminemia  
536 predispone a los pacientes a COVID-19, o es una consecuencia de la enfermedad, o ambas?

537

538 No hay duda de que la unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 influye en diversos procesos, como  
539 la vasoconstricción, la lesión renal, las enfermedades cardiovasculares, la apoptosis y los procesos  
540 oxidativos (Fotuhi et al. 2020), pero el efecto de la GL degradada y la diseminación de HS se pasa por  
541 alto en su mayoría en la investigación de COVID-19. Se ha establecido bien que la proteinuria ocurre  
542 cuando la función de barrera se ve comprometida (Buijsers, Yanginlar, de Nooijer, et al. 2020), lo  
543 que resulta en cambios en la concentración de proteínas plasmáticas, particularmente HSA (Johnson,  
544 Fatemi y Winlow 2020). En un modelo de rata, la eliminación de HS por HPSE condujo a una mayor  
545 permeabilidad tanto para la albúmina como para la ferritina, y la inyección de anticuerpos contra HS  
546 condujo a proteinuria selectiva aguda (vanDet et al. 1996). Los estudios muestran que el 59% de los  
547 pacientes con COVID-19 ya presentaban proteinuria al ingreso hospitalario, donde el 22% de los

548 pacientes no ventilados y el 90% de los pacientes ventilados desarrollaron lesión renal aguda (Buijsers,  
549 Yanginlar, Maciej-Hulme, et al. 2020), lo que confirma la degradación de EnGL en pacientes con COVID-  
550 19.

551 Proteínas plasmáticas, como la albúmina (Iba y Levy 2019; Marki et al. 2015; Becker et al. 2010; Meli  
552 2019; Kim et al. 2017) y plasma fresco congelado (Aldecoa et al. 2020; Uchimido, Schmidt y Shapiro  
553 2019), pueden proteger al GL. Después de la isquemia fría, se observa que la suplementación con  
554 albúmina atenuó significativamente el desprendimiento pronunciado del GL (Dogne, Flamion y Caron  
555 2018), y en consecuencia la adhesión de leucocitos (Kolárová et al. 2014), con edema intersticial  
556 reducido (Aldecoa et al. 2020). Meli mostró que la albúmina adicional en el medio de perfusión  
557 afecta positivamente la formación, el soporte y la preservación del EnGL (Meli 2019). Dado que la  
558 albúmina se degrada en aminoácidos (Busher 1990), aumentará los niveles de Cys e indirectamente  
559 actuará como precursor del sulfato inorgánico. Además, la albúmina tiene propiedades  
560 inmunomoduladoras y antiinflamatorias (Aldecoa et al. 2020), antioxidantes, anticoagulantes y  
561 antiplaquetarias-agregativas (Meli 2019).

562

563 NAC y Cys juegan un papel esencial como sustrato limitante de la velocidad en muchos procesos  
564 fisiológicos vitales, y es crucial comprender el equilibrio homeostático entre los sustratos de azufre  
565 para mantener la función fisiológica (Cumpstey et al. 2021). Parece evidente que un bajo nivel de Cys  
566 o sulfato inorgánico predispone a COVID-19 (du Preez et al. 2022), y paradójicamente, existe una  
567 mayor demanda de estas sustancias de azufre durante la enfermedad grave (du Preez et al. 2022;  
568 Nimni, Han y Córdoba 2007). Además, dado que NAC, H<sub>2</sub>S, GSH y albúmina demuestran muchas  
569 funciones fisiológicas similares, su donación de azufre (Cumpstey et al. 2021; Shekh, Reddy y Gowd  
570 2021) para la síntesis de sulfato inorgánico, probablemente podrían atribuirse a sus diversas acciones  
571 fisiológicas.

572

## 573 **5. NAC como agente terapéutico**

574

575 Varios estudios de investigación indicaron que NAC modula el sistema inmune (Assimakopoulos et al.  
576 2021), inhibe la unión viral y suprime la replicación (Wong, Lee y Kua 2021; Taher et al. 2021), y reduce  
577 la inflamación (Shi y Puyo 2020; De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Ibrahim et al. 2020; Fratta Pasini  
578 et al. 2021; Bourgonje et al. 2021; Dominari et al. 2021), aparte de sus propiedades antibiofilm (Wong,  
579 Lee y Kua 2021) y antioxidantes (Olver, Haddad y Land 2000; Rangel-Méndez y Moo-Puc 2020;  
580 Bourgonje et al. 2021; Mohanty et al. 2021; Zhou N et al. 2020), así como beneficios clínicos como en  
581 tos y ojos secos, y como mucolíticos (Dominari et al. 2021; Zhou N et al. 2020; Cazzola et al. 2021; Liu,  
582 Wang, et al. 2020). Dado que NAC aumenta la producción de GSH y sulfato inorgánico, puede modular  
583 varios puntos finales relacionados con el tabaquismo. Se demostró que el NAC atenuó varias  
584 alteraciones de biomarcadores, como la inflamación y el agrandamiento del espacio aéreo pulmonar,

585 en fumadores empedernidos que recibieron NAC (600 mg dos veces al día) durante seis meses (De  
586 Flora, Balansky y La Maestra 2020). Se demostró que NAC aumentó los niveles de GSH en plasma  
587 (Bartolini et al. 2021) y líquido de lavado broncoalveolar en humanos (Harden et al. 2004), lo que  
588 posteriormente debería conducir a un aumento en los niveles de sulfato inorgánico. Diversos estudios  
589 demuestran el papel beneficioso de la NAC en la facilitación de la recuperación después de la isquemia  
590 y la lesión cerebrales traumática y en el tratamiento del vasoespasma cerebrovascular después de la  
591 hemorragia subaracnoidea (Kwiatkowska 2019). Por lo tanto, NAC frías potencialmente prometedor  
592 para mejorar las condiciones neuropsiquiátricas y neurocognitivas residuales a largo plazo observadas  
593 en Long COVID (du Preez et al. 2022; Fotuhi et al. 2020; Ellul et al. 2020; Luo et al. 2021; Taher et al.  
594 2021).

595

596 Además de ser un precursor del GSH, se han atribuido varios otros mecanismos a las propiedades  
597 antioxidantes y antiinflamatorias de NAC. NAC regula a la baja la expresión de ARNm nlrp3 del  
598 inflamasoma, disminuyendo así la expresión de citoquinas proinflamatorias y la liberación de fagocitos  
599 mononucleares activados; NAC inhibe la liberación inducida por endotoxinas de IL-1 $\beta$ , IL-8 y TNF $\alpha$ ;  
600 previene la endotoxemia sistémica y la respuesta inflamatoria al mejorar la disfunción de la barrera  
601 intestinal (Nasi et al. 2020), donde estudios previos han demostrado que COVID-19 se ha asociado  
602 con disfunción de la barrera intestinal y endotoxemia sistémica; y NAC regula a la baja la expresión  
603 programada de proteína 1 de muerte celular en linfocitos CD4 + y CD8 +, aumentando así sus recuentos  
604 y longevidad (Assimakopoulos et al. 2021). NAC también aumenta la producción y proliferación de IL-  
605 2, promoviendo así la activación y modulación de los linfocitos T y B (Jeannin et al. 1995; Kalia y Sarkar  
606 2018). Estas propiedades inmunoestimulantes de NAC justifican aún más su uso para COVID-19, ya  
607 que se han observado niveles bajos de linfocitos T CD4 + y CD8 + en pacientes con COVID-19 en estado  
608 crítico (Lafon et al. 2021). Sus propiedades inmunoestimulantes también podrían ser beneficiosas  
609 para prevenir infecciones bacterianas oportunistas posteriores. A diferencia de los glucocorticoides,  
610 la NAC parece tener un efecto más favorable en la modulación de las respuestas inflamatorias e  
611 inmunes contra la infección (Sarzani et al. 2022; Cheng y Evans 2022). Muchas de estas propiedades  
612 exhibidas por NAC probablemente podrían atribuirse al aumento de los niveles de sulfato inorgánico  
613 intra celular.

614 Los procesos oxidativos mejoran la infección viral al promover la replicación en las células infectadas,  
615 la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis celular (Sansone et al. 2020;  
616 Elhidsi, Fachrucha y Yudha Irawan 2021). Studies encontró que el tratamiento con NAC redujo  
617 significativamente la frecuencia de la influenza en los ancianos y la gravedad y duración de la mayoría  
618 de los síntomas (Shi y Puyo 2020; Poe y Maíz 2020; RangelMendez y Moo-Puc 2020; Elhidsi, Fachrucha

619 y Yudha Irawan 2021). Para replicarse, los virus de ARN necesitan soporte activo de la vía NF-κB dentro  
620 de las células huésped (Assimakopoulos et al. 2021). En un estudio reciente, se encontró que NF-κB es  
621 un mediador de la patología pulmonar del SARS-CoV-2, ya que desencadena la producción de  
622 numerosas citoquinas proinflamatorias (Rangel-Mendez y Moo-Puc 2020). Se demostró que la  
623 supresión de NF-κB inducida por hipoxia (Olver, Haddad y Land 2000) redujo significativamente la tasa  
624 de replicación de los coronavirus de mamíferos. Se ha demostrado que la NAC inhibe  
625 NF-κB (De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Elhidsi, Fachrucha y Yudha Irawan 2021; Fratta Pasini et  
626 al. 2021) y la replicación de los virus de la influenza A en epCs de pulmón humano de manera  
627 dependiente de la dosis. NAC también redujo la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-  
628 6, IL-8, CXCL10 y CCL5 (Zhou N et al. 2020; Wong, Lee y Kua 2021; Cazzola et al. 2021), reduciendo así  
629 la migración quimiotáctica de monocitos (Shi y Puyo 2020). Además, también se ha demostrado que  
630 el NAC inhibe la replicación de otros virus (Zhou N et al. 2020), como el VIH y el virus sincitial  
631 respiratorio (De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Shi y Puyo 2020). Esto significa que NAC y otros  
632 grupos tiol también deberían inhibir potencialmente el SARS-CoV-2 (Ibrahim et al. 2020), debido a su  
633 capacidad para regular a la baja NF-κB (Shi y Puyo 2020; Sansone et al. 2020; Rangel-Méndez y Moo-  
634 Puc 2020; Citi et al. 2020). La actividad de la proteína quimiotáctica monocito-1 (MCP-1) está regulada  
635 al alza por NF-κB, donde MCP-1 amplifica la inflamación y se ha asociado con los procesos  
636 fisiopatológicos observados en pacientes con COVID-19 (Xi et al. 2021). Dado que NAC disminuye los  
637 niveles de NF-κB y MCP-1 (Xu, Wu y Shen 2008), demuestra otro mecanismo para reducir la  
638 inflamación en covid-19 patients. Además, Debnath et al. mostraron que NAC se unió al SARS-CoV-2  
639 SP y resultó en un triple debilitamiento de la afinidad de unión a SP con los receptores ACE2 (Debnath  
640 et al. 2020). Además, existe una interesante interrelación entre la deficiencia de vitamina D y  
641 el metabolismo del azufre (du Preez et al. 2022; Jain et al. 2020). En estudios con animales, la  
642 cosuplementación de vitamina D y NAC mostró un mayor beneficio en el aumento de los niveles de  
643 vitamina D 25 (OH) y en la reducción del estrés oxidativo y los biomarcadores inflamatorios (Jain y  
644 Parsanathan 2020).

645  
646 También se demostró que NAC protege el desprendimiento de GL, ya que se espera que HS restaure  
647 el GL cuando se elimine de EnCs (Iba y Levy 2019). Pecora et al. indicaron un aumento en la sulfatación  
648 GAG debido al catabolismo NAC. Por lo tanto, la contribución de los tioles a la sulfatación se vuelve  
649 significativa cuando se aumenta su concentración plasmática (Pecora et al. 2006). Una infusión de NAC  
650 atenuó la degradación inducida por hiperglucemia del EnGL y la coagulación (Kim et al. 2017), lo que  
651 indica la capacidad de restaurar el EnGL (Cumpstey et al. 2021). Muchos experimentos con varios  
652 compuestos que contienen azufre confirmaron el efecto inhibitorio de Cys sobre la coagulación (Sterner

653 y Medes 1936; du Preez et al. 2022). De Flora et al. propusieron la administración de NAC como una  
654 estrategia posible para preservar la función y limitar la microtrombosis en formas graves de COVID-19  
655 (De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Luo et al. 2021). NAC reduce las complicaciones trombóticas al  
656 inhibir la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno-1, que es un procoagulante  
657 positivamente correlacionado con casos graves de COVID-19 (Araki et al. 2006; Zuo et al. 2020).  
658 Además, debido a la capacidad de NAC para romper los enlaces disulfuro, interrumpe la agregación  
659 plaquetaria y rompe el enlace entre las células sanguíneas y el factor de coagulación, manteniendo así  
660 la fluidez sanguínea y el flujo de oxígeno en el área específica (Cazzola et al. 2021; Erel et al. 2021). Por  
661 lo tanto, NAC podría reducir la activación de la cascada de coagulación característica de COVID-19  
662 grave (du Preez et al. 2022; Luo et al. 2021). Además del efecto de la sulfatasa en la coagulopatía  
663 (du Preez et al. 2022), NAC también puede ejercer su papel anticoagulante interrumpiendo la vía de  
664 transferencia de electrones reductora de vitamina K, que de lo contrario podría provocar hemorragia  
665 cerebral si se administra conjuntamente con otros anticoagulantes y paracetamol. Por lo tanto, se  
666 recomienda la monitorización regular de la relación internacional normalizada (INR) y el tiempo de  
667 protrombina (TP) para los pacientes que toman anticoagulantes y NAC simultáneamente (Hashemi,  
668 Kyani y Bathaie). Sin embargo, la administración de NAC sola no empeoró el resultado del accidente  
669 cerebrovascular hemorrágico, lo que sugiere que NAC ejerce efectos trombolíticos sin afectar  
670 significativamente la hemostasia normal (Luo et al. 2021). Daid et al. trataron con éxito una patología  
671 COVID-19 con hemorragia intrahepática con la aplicación de NAC IV (Daid et al. 2020).

672  
673 Varios informes de casos que utilizan NAC para tratar a pacientes con COVID-19 con éxito han  
674 aparecido recientemente en la literatura (De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Ibrahim et al. 2020;  
675 Shi y Puyo 2020; Bourgonje et al. 2021; Wong, Lee y Kua 2021; Taher et al. 2021). En un estudio de  
676 cohorte más grande, se encontró que el NAC IV mejoró significativamente las condiciones de la  
677 enfermedad en 10 pacientes con COVID-19 gravemente dependientes del respirador, de entre 38 y 71  
678 años, incluido uno con deficiencia de G6PD. Además de mejorar la función pulmonar, la administración  
679 de NAC IV redujo significativamente los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y la  
680 ferritina (Shi y Puyo 2020; Dominari et al. 2021; Ibrahim et al. 2020). La administración de NAC también  
681 ha tenido éxito como intervención profiláctica para la neumonía asociada al ventilador (Poe y Corn  
682 2020). De Flora también describe varios casos en los que iv NAC trató con éxito el SDRA y aumentó el  
683 antioxidante total extracelular y las moléculas de tiol total (De Flora, Balansky y La Maestra 2020).  
684 Puyo et al. también describieron un estudio de caso exitoso en el que se utilizaron NAC IV e  
685 hidroxiclороquina oral (HCQ) en combinación. Trabajos previos han demostrado que HCQ y NAC  
686 modulan el sistema inmune innato, reducen la hipercoagulabilidad e inhiben la trombosis (Puyo et al.

687 2020). NAC también potencia los efectos vasodilatadores y antiagregantes del óxido nítrico, que es  
688 valioso en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia miocárdica y el infarto(De Flora,  
689 Balansky y La Maestra 2020), mientras que mejoró la oxigenación renal en la lesión renal aguda en un  
690 modelo de rata al disminuir los radicales libres (Mohanty et al. 2021). Chavarría et al. compararon el  
691 efecto de los antioxidantes vitamina E, vitamina C, NAC y melatonina con pentoxifilina como terapia  
692 adyuvante en pacientes con COVID-19 con neumonía moderada a grave, donde el uso simultáneo de  
693 NAC (600 mg dos veces al día cada 12 h) y pentoxifilina demostró el mejor efecto en pacientes con  
694 síntomas severos(Chavarría et al. 2021).

695

696 A pesar de que varios estudios clínicos informaron evidencia contradictoria (Taher et al. 2021), NAC  
697 podría servir como un medicamento de primera línea para COVID-19 debido a sus características  
698 estructurales y funcionales (Sansone et al. 2020; Shi y Puyo 2020; Rangel-Méndez y Moo-Puc 2020; du  
699 Preez et al. 2022; Cazzola et al. 2021). NAC está ampliamente disponible, es barato, tolerable y seguro,  
700 y ha sido aprobado por la FDA durante muchos años. Podría usarse de manera "fuera de etiqueta"  
701 para mejorar las estrategias terapéuticas para COVID-19 (Polonikov 2020; Shi y Puyo 2020). Cuando  
702 se usa para la sobredosis de paracetamol, NAC es seguro en dosis de hasta 980 mg / kg durante 48  
703 horas (Puyo et al. 2020). Es evidente que la NAC administrada por vía intravenosa, oral o inhalada,  
704 debe suprimir la replicación del SARS-CoV-2 y puede reducir los síntomas si se usa a tiempo. Los  
705 beneficios terapéuticos potenciales de NAC incluyen la eliminación extracelular de los radicales ROS,  
706 la reposición del GSH intracelular y el sulfato inorgánico, y la supresión de la tormenta de citoquinas  
707 y la protección de las células T, mitigando así la inflamación, la coagulación y la lesión tisular (Shi y  
708 Puyo 2020; De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Poe y Maíz 2020; Hasan 2020; Puyo et al. 2020).  
709 Además, NAC inhibe las actividades posteriores a la activación del receptor TNF $\alpha$  y la expresión génica  
710 de TNF $\alpha$  e IL-6 mientras está bajo estrés oxidativo (Poe y Corn 2020; Hasan 2020). En un estudio  
711 controlado con placebo con pacientes en diálisis peritoneal, se ha demostrado que la administración  
712 de NAC (oferta de 600 mg durante ocho semanas) reduce los niveles plasmáticos de marcadores  
713 inflamatorios, incluido el complemento C3 (De Flora, Balansky y La Maestra 2020). Además, *la NAC in*  
714 *vivo* modifica la función del sistema renina/angiotensina, que probablemente esté mediada por la  
715 inhibición de la actividad de ACE2. Al bloquear ACE2, NAC protegerá potencialmente a los pacientes  
716 de los efectos nocivos de la angiotensina-2, que parece ser una estrategia potencialmente útil en la  
717 infección por SARS-CoV-2 (De Flora, Balansky y La Maestra 2020; Rangel-Méndez y Moo-Puc 2020;  
718 Wong, Lee y Kua 2021). La administración de NAC como terapia de primera línea, o como terapia  
719 complementaria combinada con otros agentes antivirales (De Flora, Balansky y La Maestra 2020),  
720 puede reducir drásticamente las tasas de admisión hospitalaria, la necesidad de ventilación y la

721 mortalidad (Shi y Puyo 2020; Sansone et al. 2020; Dominari et al. 2021). Altay et al. tuvieron gran éxito  
722 con la aplicación de una mezcla de activadores metabólicos combinados, como NAC y nicotinamida a  
723 precursores de dinucleótidos de denina, para facilitar una recuperación más rápida sin síntomas en  
724 pacientes con COVID-19 (Altay et al. 2021).

725

726 Además, dado que se ha informado que las proteasas, como la trombina, apoyan la escisión de los  
727 ectodominios sindican 1 PG, lo que facilita la diseminación de la GL, se debe considerar el uso  
728 terapéutico de los inhibidores de la proteasa (Becker et al. 2010). Entre los inhibidores probados se  
729 encuentra la doxiciclina (Kolárová et al. 2014; Becker et al. 2010; Weidenfeld y Kuebler 2018), un  
730 candidato atractivo a un medicamento reutilizado en el tratamiento de COVID-19, con un historial de  
731 seguridad establecido y una sólida justificación preclínica (Yates et al. 2020). En varios estudios, los  
732 investigadores demostraron que la doxiciclina inhibió la actividad MMP de la matriz, lo que redujo  
733 significativamente el desprendimiento de GL y, por lo tanto, la adhesión de leucocitos a EnCs en  
734 respuesta a estímulos inflamatorios e isquémicos (Yates et al. 2020; Kolárová et al. 2014; Dogne,  
735 Flamion y Caron 2018). Aparte de la NAC, la administración temprana de doxiciclina también  
736 desempeñará un papel esencial en la preservación de la GL. Por lo tanto, es evidente que se necesita  
737 un protocolo integrador integral para tratar el COVID-19.

738

## 739 **6. Recomendaciones de tratamiento para COVID-19**

740

741 El objetivo principal de cualquier régimen de tratamiento de COVID-19 debe ser la preparación de un  
742 GL bien sulfatado intacto (du Preez et al. 2022; Aldecoa et al. 2020; Benatti, Fabro y Miranda 2020;  
743 Kolárová et al. 2014). Por lo tanto, para la prevención y el tratamiento de COVID-19, proponemos las  
744 opciones de tratamiento y las dosis resumidas en Table 1, que se basan en la observación clínica, la  
745 ciencia (du Preez et al. 2022) y la evidencia descrita en esta revisión. Tenga en cuenta que los  
746 tratamientos y dosis propuestos se basan en lo que se cita actualmente en la literatura y solo podrían  
747 adoptarse en virtud de protocolos hospitalarios aceptados o como parte de ensayos clínicos.

748

749 Tabla 1: Resumen de una estrategia terapéutica propuesta para prevenir y combatir el COVID-19.

750

Estado de la enfermedad	Donante de azufre	Inhibidor de la proteasa	Comentarios
-------------------------	-------------------	--------------------------	-------------

Prevencción	NAC 1200 mg/día, carbocisteína 1500 mg/día, erdosteína 600 mg/día (Rogliani et al. 2019) o MSM 2 g/día (Butawan, Benjamin y Bloomer 2017).		Trabajadores de la salud, personal de primera línea y aquellos en alto riesgo con comorbilidades. La ingesta adecuada de proteínas en la dieta es importante; pueden agregar proteína de suero de leche a la dieta (Pecora et al. 2006; Amadi et al. 2009; Madureira et al. 2007).
Enfermedad leve	Duplicate las dosis indicadas anteriormente.		
Síntomas de moderados a graves	NAC IV al ingreso hospitalario (100 mg/kg/día) durante 7 a 10 días (Shi y Puyo 2020)	Doxiciclina 100 mg qd 5 a 7 días (Kolárová et al. 2014; Becker et al. 2010; Weidenfeld y Kuebler 2018)	Agregar L-cisteína a la alimentación enteral (Yarandi et al. 2011; Hoffer 2017).
Severo a enfermos críticos	<b>Tiosulfato de sodio:</b> durante 5 a 7 días y cuando los síntomas disminuyen, cada 2º o 3º día. <u>Adultos:</u> 100 mL (25 g) de STS (velocidad de 5 mL/minuto). <u>Pediátricos 0 – 18 años:</u> 1 ml/kg de peso corporal (250 mg/kg o aproximadamente 3040 ml/m <sup>2</sup> de BSA) (tasa de 2,5 a 5 ml/minuto) que no exceda de 50 ml de dosis total de STS (Ltd 2021) <b>o IV NAC -</b> (150 mg/kg/día) durante 7 a 10 días (Shi y Puyo 2020)	Doxiciclone 100 mg bid 7 a 10 días (Weidenfeld y Kuebler 2018; Kolárová et al. 2014; Becker et al. 2010)	STS podría ser una mejor opción que NAC para modular la tormenta de citoquinas en los enfermos críticos. Agregue L-cisteína a la alimentación enteral (Hoffer 2017; Yarandi et al. 2011). Dar albúmina (Meli 2019; Becker et al. 2010) o plasma fresco congelado (Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019; Aldecoa et al. 2020). Evite la ventilación de alto volumen corriente (Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019; Collins et al. 2013; Wong, Lee y Kua 2021; du Preez et al. 2022). Evitar tanto la hipervolemia como la hipernatremia (Collins et al. 2013; Iba y Levy 2019; Martin et al. 2016).

751

752

753 A pesar de que proponemos que NAC y STS se pueden utilizar como terapia de primera línea, su

754 aplicación complementaría cualquier otro protocolo de tratamiento como una intervención adjunta

755 segura. COVID-19 es una enfermedad compleja que no se puede tratar con un solo enfoque

756 farmacológico. Se deben aplicar varias estrategias para preservar el GL sulfatado intacto. Sin embargo,

757 es esencial prescribir un donante de azufre como NAC o STS cuando los medicamentos que se  
758 administran necesitan sulfatación para su metabolismo, como esteroides, aspirina, colchicina,  
759 acetaminofén y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (Thomas et al. 1987; Kurogi et al.  
760 2017; Piñeiro-Carrero y Piñeiro 2004 ; Yasuda et al. 2007; Rodríguez et al. 2016; Cohen et al. 2018;  
761 Zhan et al. 2020). Además de prevenir el agotamiento del sulfato inorgánico cuando se administran  
762 estos medicamentos, los suplementos de donantes de azufre complementarían los medicamentos  
763 antiinflamatorios a través de su acción inmunomoduladora sinérgica (du Preez et al. 2022). A pesar de  
764 que la quercetina y la melatonina han demostrado ser muy beneficiosas en el tratamiento temprano  
765 de COVID-19 (Di Pierro, Derosa, et al. 2021; Di Pierro, Iqtadar, et al. 2021; Lan et al. 2022), también  
766 requieren sulfatación para ser metabolizados.

767 Por lo tanto, NAC should también debe considerarse como un complemento de estos protocolos de  
768 tratamiento temprano.

769

770 Proponemos que para la prevención del COVID-19 en la población general, especialmente en  
771 trabajadores de la salud, personal de primera línea y aquellos en alto riesgo con comorbilidades, un  
772 derivado de cisteína como NAC (De Flora, Balansky y La Maestra 2020), carbocisteína o erdoseína  
773 (Rogliani et al. 2019; Cazzola et al. 2021) debe tomarse diariamente. Estos derivados de cisteína, y  
774 MSM como donante de azufre (Butawan, Benjamin y Bloomer 2017), contribuirán favorablemente a  
775 la reserva de Cys y sulfato inorgánico. Rogliani et al. hicieron un metanálisis sobre el efecto de NAC  
776 1200 mg / día, carbocisteína 1500 mg / día y erdoseína 600 mg / día sobre la enfermedad pulmonar  
777 obstructiva crónica y encontraron que la erdoseína es superior en eficacia, en comparación con NAC  
778 y carbocisteína (Rogliani et al. 2019). A pesar de que NAC ha sido etiquetado como "biodisponibilidad  
779 de low" durante décadas, la administración oral de NAC administrada dentro de las 8 a 10 horas de la  
780 sobredosis de paracetamol muestra la misma capacidad de desintoxicación en comparación con la vía  
781 IV. Se informó que 600 mg de NAC en forma de cápsula pudo alcanzar un nivel de 16  $\mu$ M de NAC en la  
782 sangre periférica dentro de la media hora después de la administración (Shi y Puyo 2020). La NAC oral  
783 a una dosis de 600 mg disminuyó significativamente la frecuencia y la gravedad de la influenza (Elhidsi,  
784 Fachrucha y Yudha Irawan 2021; Dominari et al. 2021). Por lo tanto, se espera que la NAC oral en dosis  
785 altas (1200 mg, bid) (Dominari et al. 2021) pueda mejorar la inmunidad innata a través de la sulfatación  
786 del GL, y la inmunidad adaptativa al elevar los niveles de GSH en los linfocitos, además de modular las  
787 funciones de neutrófilos durante el desarrollo de COVID-19 (Shi y Puyo 2020; du Preez et al. 2022).  
788 Como medida preventiva, el NAC oral (600 mg bid) debe ser una estrategia eficaz y económica para  
789 prevenir la infección por SARS-CoV-2 y modular la respuesta inmune (Schloss et al. 2020). Tras la  
790 primera aparición de síntomas, como fiebre, dolor de garganta o tos seca, se debe considerar una

791 dosis más alta de NAC oral (1200 mg bid) para aliviar los síntomas y acelerar la recuperación de la  
792 infección viral (Shi y Puyo 2020; Fratta Pasini et al. 2021). Tenga en cuenta que las dosis altas de NAC  
793 oral podrían provocar efectos adversos gastrointestinales intolerables, como náuseas, vómitos y  
794 diarrea (Taher et al. 2021). Otros micronutrientes, como zinc (de la Lastra et al. 2021), selenio  
795 (Bermano et al. 2021; Cazzola et al. 2021; Taylor y Radding 2020), magnesio, vitaminas A, C y D (Jain  
796 et al. 2020; Ayseli et al. 2020; Karkhanei, Ghane y Mehri 2021), deben formar parte de un protocolo  
797 integrador exitoso (Horowitz y Freeman 2020), mientras que los donantes de azufre como MSM,  
798 alicina (Shekh, Reddy y Gowd 2021) o PS sulfatados derivados de la marina también pueden ser  
799 considerados. El MSM es completamente seguro y efectivo, tomado en dosis diarias de hasta 4 g para  
800 prevenir la infección y modular la respuesta inmune (Butawan, Benjamin y Bloomer 2017). Estas  
801 estrategias de autotratamiento para prevenir la infección viral con NAC oral o inhalable (Bourgonje et  
802 al. 2021), o el uso de otros donantes de azufre, deberían ayudar a muchos pacientes infectados por  
803 SARS-CoV-2 a recuperarse de manera segura y rentable en el hogar. Dado que el molibdeno, el hierro  
804 y varias vitaminas B también son nutrientes cofactores importantes en el metabolismo del azufre, una  
805 dieta equilibrada y rica en nutrientes de alimentos integrales debería, por lo tanto, formar la piedra  
806 angular de cualquier régimen de prevención y tratamiento, suministrando todos los macro y  
807 micronutrientes necesarios para prevenir infecciones y mantener el equilibrio redox (Cumpstey et al.  
808 2021; du Preez et al. 2022).

809  
810 En pacientes que experimentan síntomas moderados a graves de COVID-19, la administración de NAC  
811 IV al ingreso hospitalario debe considerarse como una práctica estándar de atención, si se permite  
812 dentro de los protocolos de seguridad del hospital. La idea es preservar y reparar el GL para prevenir  
813 una tormenta de citoquinas, y cuanto antes se puedan aplicar las medidas adecuadas, mejor será el  
814 resultado que se podría esperar (Bourgonje et al. 2021). Shi & Puyo informaron que los pacientes con  
815 lesión pulmonar aguda leve a moderada habían mejorado significativamente la oxigenación sistémica  
816 cuando se administró tratamiento NAC intravenoso (IV) (40 mg / kg / día) durante tres días, así como  
817 una menor necesidad de apoyo ventilatorio y una tasa de mortalidad más baja (Shi y Puyo 2020). En  
818 otro estudio, se administró una dosis oral de 1200 mg/día de NAC durante dos semanas, que fue  
819 suficiente para prevenir el deterioro debido a insuficiencia respiratoria grave que requirió ventilación  
820 mecánica invasiva o no invasiva en pacientes hospitalizados con insuficiencia moderada o grave.  
821 Neumonía por COVID-19 y reducción de la mortalidad a los 14 y 28 días (Assimakopoulos et al. 2021).  
822 No obstante, Taher et al. no vieron ningún beneficio clínico con la aplicación de NAC a una dosis de 40  
823 mg/kg/día diluida en 5% dextrosa, administrada como infusión intravenosa continua durante 3 días  
824 consecutivos, en pacientes con SDRA leve a moderado asociado a COVID-19 (Taher et al. 2021). Cabe

825 señalar que NAC se administró en dosis bajas y además del tratamiento estándar de atención. Un  
826 porcentaje significativo de pacientes tanto en el grupo NAC como en el grupo control recibieron  
827 dexametasona y otros medicamentos, lo que podría reducir el grado de sulfatación de HS y, por lo  
828 tanto, atenuar el GL (du Preez et al. 2022; Pandolfi et al. 2021). Se sabe que los glucocorticoides  
829 pueden tener inconvenientes inmunosupresores intrínsecos cuando se aplican en el momento  
830 equivocado, dosis altas y a largo plazo (du Preez et al. 2022; Ronchetti et al. 2021; Akter, Araf y Hosen  
831 2022; Sarzani et al. 2022; Cheng y Evans 2022), mientras que NAC es not inmunosupresor (Taher et al.  
832 2021). Cuando se administró una mayor concentración de NAC IV, se pudieron esperar mejores  
833 resultados clínicos. Shi & Puyo señaló que las dosis altas de NAC reducirán efectivamente la replicación  
834 viral y aliviarán significativamente el daño de los neumocitos, así como modularán las respuestas  
835 inmunes y, por lo tanto, evitarán una tormenta de citoquinas (Shi y Puyo 2020). NAC puede, por  
836 ejemplo, ser infundido a una dosis de 100 mg/kg durante al menos tres días, lo que equivale a  
837 aproximadamente 1/3 de la dosis total durante un régimen de 3 bolsas. El objetivo debe ser tener al  
838 menos una concentración aproximada de NAC en la sangre de aproximadamente 1 mM durante la  
839 infusión de la primera bolsa para tratar eficazmente las afecciones críticas causadas por el virus,  
840 incluida la sepsis mediada por neumonía (Shi y Puyo 2020; Taher et al. 2021). Sin embargo,  
841 Assimakopoulos et al. advirtieron que dosis muy altas de NAC pueden ejercer una acción prooxidante,  
842 donde se ha demostrado que las dosis altas pueden mejorar el estrés oxidativo dependiente de  $Fe^{2+}$   
843 /  $H_2O_2$  y aumentar la formación de radicales superóxido (Assimakopoulos et al. 2021). Para compensar  
844 la posible formación de ROS a partir de dosis altas de monoterapia con NAC, considere combinar NAC  
845 con quercetina o vitamina C como poderosos antioxidantes para controlar la producción de radicales  
846 libres (Di Pierro, Derosa, et al. 2021; Li, Sun y Pang 2015). Parece que la NAC como intervención  
847 temprana (Nasi et al. 2020; Schloss et al. 2020) en la concentración correcta y suficiente tiempo de  
848 exposición es la clave para una estrategia de tratamiento integrador efectiva. No se han observado  
849 diferencias entre la infusión intermitente y continua de NAC con respecto a los resultados de los  
850 pacientes (Shi y Puyo 2020). Sin embargo, cuando se presenta insuficiencia renal, se debe utilizar un  
851 régimen intermitente de 3 bolsas. Aunque se informaron reacciones anafilactoides potencialmente  
852 mortales con la administración iv de NAC, la mayoría de estas reacciones son de naturaleza leve y  
853 fácilmente manejables con una velocidad de infusión más lenta (Taher et al. 2021). Dado que el HS  
854 puede circular durante más de cinco días en el sistema como resultado de un GL degradado, se sugiere  
855 que se administre NAC IV durante al menos 7 a 10 días, con doxiciclina 100 mg una vez al día durante  
856 5 a 7 días como inhibidor de la proteasa para atenuar la diseminación de la EnGL (Kolárová et al. 2014;  
857 Becker et al. 2010; Weidenfeld y Kuebler 2018; Yates et al. 2020). Se pueden agregar otros  
858 medicamentos antivirales, pero serían opcionales.

859

860 En los pacientes con COVID-19 grave a gravemente enfermo, se debe considerar el NAC IV o el STS IV,  
861 donde la dosis y el marco de tiempo serán críticos. Se espera que STS sea una mejor opción para  
862 modular la tormenta de citoquinas en el crítico enfermo, ya que los niveles más altos de citoquinas  
863 dificultarán la conversión de NAC en sulfato (Wilkinson y Waring 2002; Hagiwara et al. 2014), mientras  
864 que STS se convertirá más fácilmente en sulfato inorgánico (Figura 2). En un ensayo clínico reciente,  
865 135pacientes con COVID-19 en etapa tardía recibieron 300 mg / kg de NAC durante 20 horas o placebo  
866 (de Alencar et al. 2021). El hecho de que no hubo diferencias estadísticas entre la tasa de mortalidad  
867 y la estancia hospitalaria para ambos grupos indica la importancia del inicio temprano deltratamiento  
868 con NAC (Dominari et al. 2021) y la consideración de la aplicación de STS para la enfermedad en etapa  
869 tardía. También se debe considerar la aplicación de NAC o STS en una dosis más baja y durante al  
870 menos 7 a 10 días, ya que los GAG sulfatados no se restauran tan fácilmente (du Preez et al. 2022). Un  
871 estudio previo demostró una recaída en los marcadores inflamatorios con la interrupción temprana  
872 del tratamiento con NAC en COVID-19 (Ibrahim et al. 2020). En otro estudio, iv NAC mostró resultados  
873 prometedores en pacientes con SDRA y lesión pulmonar aguda a una dosis de carga de 150 mg / kg el  
874 primer día, seguida de una dosis de 50 mg / kg / día durante tres días. Estos pacientes no solo  
875 mostraron una mejor oxigenación, sino que la tasa de mortalidad también disminuyó drásticamente  
876 (35,7% vs 76,9%) en comparación con los pacientes control ( $p < 0,05$ ) (Shi y Puyo 2020). Durante otro  
877 ensayo clínico, la NAC intravenosa (70 mg / kg de peso corporal), administrada cada 8 h durante diez  
878 días, disminuyó efectivamente la lesión pulmonar. Cabe señalar que NAC no requiere ajustes de dosis  
879 en la insuficiencia renal o hepática(Dominari et al. 2021).

880

881 Proponemos que la dosis de STS sea la misma que la dosis de tratamiento estándar administrada a  
882 pacientes con intoxicación aguda por cianuro (Ltd 2021) (Ltd 2021) (Ltd 2021) (Ltd 2021) (Ltd 2021)  
883 (Ltd) o calcifilaxis (Generali y Cada 2015; Yu et al. 2015). La recomendación es dar a los adultos 100  
884 ml (25 g) de STS (tasa de 5 ml / minuto) diariamente y cuando los síntomas disminuyan, administrar  
885 cada 2º o 3º día hasta que no haya carga viral presente. En el grupo pediátrico de 0 a 18 años, se debe  
886 administrar 1 ml/kg de peso corporal (250 mg/kg o aproximadamente 30-40 ml/m<sup>2</sup> de BSA) (tasa de  
887 2,5 a 5 ml/minuto), sin exceder de 50 ml de dosis total de STS (Ltd 2021).

888

889 La tormenta de citoquinas experimentada en los enfermos críticos resultará en un desprendimiento  
890 severo del GL que debe ser atenuado a toda costa. Se puede considerar la adición de dexametasona  
891 con NAC como una terapia antiinflamatoria combinada (Bourgonje et al. 2021), así como doxiciclina a  
892 una dosis de 100 mg durante 7 a 10 días.

893

## 894 6.1 Consideraciones importantes sobre el tratamiento

895 • Los esteroides, la aspirina, la colchicina, el paracetamol y los medicamentos antiinflamatorios no  
896 esteroideos parecen mejorar la replicación viral y agravar la disfunción de Ep y En y la tormenta  
897 de citoquinas (Greaves 2012; Cohen et al. 2018; Pandolfi et al. 2021; du Preez et al. 2022; Cheng  
898 y Evans 2022; Akter, Araf y Hosen 2022; Sarzani et al. 2022) a través del agotamiento del sulfato  
899 inorgánico para su metabolismo (Thomas et al. 1987; Kurogi et al. 2017; Piñeiro-Carrero y Piñeiro  
900 2004; Yasuda et al. 2007; Rodríguez et al. 2016; Cohen et al. 2018; Zhan et al. 2020; Sestili y  
901 Fimognari 2020).

902 Por lo tanto, estos medicamentos no deben recetarse sin un donante de azufre como IV NAC o  
903 STS.

904 • La proteína de suero de leche, alta en cisteína y albúmina, debe agregarse a la dieta (Pecora et al.  
905 2006; Amadi et al. 2009; Madureira et al. 2007; Nimni, Han y Córdoba 2007) en condiciones leves  
906 y agregar Lcysteine a la alimentación enteral para pacientes con COVID-19 de grave a grave (Hoffer  
907 2017; Yarandi et al. 2011).

908 • Administrar albúmina (Becker et al. 2010; Iba y Levy 2019; Marki et al. 2015; Meli 2019) o plasma  
909 fresco congelado (Aldecoa et al. 2020; Uchimido, Schmidt y Shapiro 2019) para restaurar el EnGL  
910 en los enfermos críticos.

911 • Tenga en cuenta que las dosis altas de vitamina C pueden causar hiperoxaluria a través de la  
912 conversión endógena de ácido ascórbico en oxalato (Fontana et al. 2020). Tanto la vitamina C  
913 (Dunne et al. 1984) como los oxalatos (Dissayabutra et al. 2019) requieren conjugación a través  
914 de la sulfatación y contribuyen a la disfunción de Ep y En si se administran en dosis terapéuticas  
915 muy altas (du Preez et al. 2022). Parece mejor administrar altas dosis de vitamina C junto con NAC  
916 IV como donante de azufre.

917 • Visto que NAC tiene poderosos efectos anticoagulantes, ajuste las dosis de medicamentos  
918 anticoagulantes de acuerdo con las dosis de los medicamentos anticoagulantes.

919 • Ventilación (VT): evitar un alto volumen corriente que pueda atenuar el pulmón EpGL (Dull et al.  
920 2003; Weidenfeld y Kuebler 2018; Hermans y Bernard 1999; Herrero, Sánchez y Lorente 2018; du  
921 Preez et al. 2022). Sin embargo, la VT baja puede no ser la mejor de aplicación para todos los  
922 pacientes con SDRA, ya que la hipercapnia era común en pacientes con SDRA asociado a COVID-  
923 19 mientras usaban VT de bajo volumen corriente, lo que resultó en un aumento del espacio  
924 muerto pulmonar. La VT intermedia se utilizó para corregir la hipercapnia de manera eficiente en  
925 estos pacientes sin aumentar excesivamente la presión de conducción (Liu, Liu, et al. 2020). El

926 oxígeno nasal de alto flujo sigue siendo la mejor opción para la insuficiencia respiratoria  
927 hipoxémica grave relacionada con COVID-19, particularmente en entornos fuera de la unidad de  
928 cuidados intensivos (Calligaro et al. 2020). Sin embargo, la oxigenoterapia excesiva puede ser  
929 perjudicial (Buinitskaya et al. 2020).

930 • Evitar la hipervolemia y la hipernatremia, que son perjudiciales para el EnGL (Dull et al. 2003; Iba  
931 y Levy 2019; Martin et al. 2016; Collins et al. 2013). La albúmina es efectiva para la repleción de  
932 volumen (Iba y Levy 2019).

933 • Aunque Etanercept se ha propuesto para su uso en COVID-19 para reducir la mortalidad de la  
934 necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (Chen, Yan y Man 2020), Atef et al. propusieron el uso de 600  
935 mg IV NAC cada 8 h en pacientes quirúrgicos y pacientes de UCI con TEN (Atefi et al. 2020).

936 • Verificar la deficiencia de G6PD antes de administrar HCQ y, si está presente, administrar NAC IV  
937 para evitar el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD (Ibrahim et al. 2020; Puyo  
938 et al. 2020).

939 • Limite el uso de antibióticos a menos que haya una infección secundaria conocida. La disbiosis  
940 intestinal parece ser un factor de riesgo subyacente para COVID-19 (Yeoh et al. 2021; du Preez et  
941 al. 2022).

942 • Es mejor evitar el uso de estatinas en pacientes con COVID-19, ya que causan rabdomiólisis como  
943 complicación (Buinitskaya et al. 2020).

944 • A pesar de que la ivermectina muestra un gran potencial como inhibidor de la replicación del SARS-  
945 CoV-2 (Wehbe et al. 2021), está contraindicada cuando la barrera hematoencefálica (BBB) se ve  
946 comprometida, como lo haremos en presencia de variantes genéticas de resistencia a múltiples  
947 fármacos 1 (mdr-1) (Chandler 2018; Brinkmann y Eichelbaum 2001) y deleciones en glutatión S-  
948 transferasas (GSTs) (Senhaji et al. 2015; Linsenmeyer et al. 1992), que puede conducir a un  
949 aumento de la acumulación de fármacos en el cerebro, el hígado y el intestino (Brinkmann y  
950 Eichelbaum 2001), lo que resulta en posibles eventos adversos graves. Además, es importante  
951 tener en cuenta que la activación del SARS-CoV-2 de citoquinas, como IL-1 $\beta$ , IL-16 y TNF $\alpha$ , causa  
952 lesiones en el BBB (Fotuhi et al. 2020; Sharthiya et al. 2017) y disminución de los niveles de GSH  
953 (Bourgonje et al. 2021). Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de ivermectina en covid-  
954 19 en etapa tardía, y se debe considerar la detección de polimorfismos en estos genes.

955

956 Varios ensayos clínicos están evaluando actualmente la eficacia de NAC como terapéutico para COVID-  
957 19 (Dominari et al. 2021; Bourgonje et al. 2021; Wong, Lee y Kua 2021; Cazzola et al. 2021), pero las  
958 diversas consideraciones de tratamiento descritas en esta revisión deben tenerse en cuenta con la  
959 aplicación de NAC como terapéutica para una enfermedad compleja como COVID-19. El momento y

960 la dosis de la suplementación con NAC serían los factores más críticos que determinarían el resultado,  
961 aparte de las otras medidas necesarias para preservar la capa de GL de delicato. Aunque se necesitan  
962 ensayos clínicos bien diseñados para evaluar la efectividad de un protocolo integral de NAC, mientras  
963 tanto se debe considerar el uso de NAC como terapia adjunta para garantizar mejores resultados  
964 clínicos en el tratamiento de COVID-19 (Mohanty et al. 2021; Cazzola et al. 2021; Nasi et al. 2020). Se  
965 ha proporcionado suficiente evidencia en la literatura científica para su aplicación segura y efectiva  
966 (Dominari et al. 2021). El uso de un protocolo de tratamiento integral conapéutica natural, en lugar de  
967 un solo medicamento, evitaría el riesgo de formación de cepas virales altamente patológicas y  
968 resistentes. A pesar de que los medicamentos antivirales recientemente desarrollados, como  
969 molnupiravir y paxlovid, muestran un potencial prometedor, pueden resultar en mutaciones virales de  
970 hormigas más resistentes (Gordon et al. 2021; Jochmans et al. 2022; Hu et al. 2022) y no evitará el  
971 desprendimiento de GL con todas sus consecuencias patológicas.

972  
973 Después de un despliegue integral de la vacuna COVID-19, la aparición de nuevas variantes con  
974 múltiples mutaciones proporciona evidencia de que no son efectivas, ni detienen la transmisión ni la  
975 infectividad, por lo que es aún más imperativo establecer alternativas terapéuticas efectivas para  
976 prevenir la infección viral. NAC también parece ser un muy buen antídoto contra las posibles  
977 reacciones adversas experimentadas en individuos susceptibles que recibieron cualquiera de las  
978 vacunas COVID-19. NAC puede unirse a las proteínas espiga, actuando como señuelo para evitar la  
979 unión a HS y el consiguiente desprendimiento potencial de la GL. NAC también facilitará la  
980 desintoxicación de los adyuvantes utilizados en las vacunas, además de restaurar los niveles de GSH  
981 agotados por la presencia de etilenglicol (du Preez et al. 2022) y nanopartículas de óxido de grafeno  
982 (Das et al. 2020; Ou et al. 2016; Pham et al. 2011; Vernekar y Mugesh 2013; Dominari et al. 2021; 崔  
983 大祥 2020).

984

## 985 **7. Conclusión**

986

987 Los GAG sulfatados y varios compuestos donantes de azufre / tiol regulan la inmunidad innata (De  
988 Flora, Balansky y La Maestra 2020; du Preez et al. 2022) y adaptativa (Sethia et al. 2020; Wong, Lee y  
989 Kua 2021) en varios niveles, como está bien documentado en la literatura. Lo que todos los donantes  
990 de azufre tienen en común es la capacidad de suministrar azufre para la síntesis de sulfato inorgánico  
991 para garantizar una sulfatación GAG óptima (du Preez et al. 2022). El grado y los patrones de  
992 sulfatación específicos de los GAG observados en un GL sano atenúan la indificación bde patógenos,  
993 quimiocinas y leucocitos a las superficies EpC y EnC (Buijsers, Yanginlar, Maciej-Hulme, et al. 2020),

994 modulando así la inflamación y la coagulación (du Preez et al. 2022). Para mantener la homeostasis  
995 inmune, la regulación del proceso inflamatorio inicial en respuesta a la infección es crucial (Fruitwala,  
996 El-Naccache y Chang 2019; Bourgonje et al. 2021). Por lo tanto, se recomienda que en la enfermedad  
997 COVID-19 de moderada a grave, los pacientes deben ser tratados con NAC IV después de la admisión  
998 hospitalaria. La seguridad de NAC se estableció con casi 60 años de experiencia en la profilaxis y la  
999 terapia de una variedad de afecciones clínicas (Wong, Lee y Kua 2021), incluso en dosis muy altas y  
1000 para el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, en los enfermos críticos, se debe considerar el S TS IV,  
1001 ya que las citoquinas liberadas podrían impedir la oxidación de NAC en sulfato inorgánico. Como se  
1002 discutió en esta revisión, las funciones del GL dependen de una estructura de GL sulfatada intacta, con  
1003 el grado de sulfatación de HS determinando principalmente la actividad biológica(Weidenfeld y  
1004 Kuebler 2018; Smits et al. 2010), siendo el sulfato inorgánico el sustrato limitante de la velocidad de  
1005 la sulfatación (du Preez et al. 2022; Nimni, Han y Córdoba 2007; Pecora et al. 2006; Gregus, Oguro y  
1006 Klaassen 1994).

1007  
1008 Dado que la NAC demuestra múltiples mecanismos de acción, es más probable que sea efectiva que  
1009 los medicamentos que tienen un solo objetivo. Además, dado que NAC aborda las causas subyacentes  
1010 de COVID-19, debería tener un efecto beneficioso en la prevención y reducción de los síntomas de  
1011 COVID a largo plazo. Sobre la base de las premisas mecanicistas aquí discutidas, proponemos el uso  
1012 de NAC tanto en la prevención como en el tratamiento de COVID-19. Al comprender mejor el papel  
1013 fisiopatológico de la sulfatación GAG (du Preez et al. 2022), las terapias pueden estar mejor dirigidas  
1014 a restaurar el GL para garantizar la prevención y mejores resultados en COVID-19.

1015  
1016 Esta revisión no solo enfatiza el importante papel clínico de la NAC en la prevención y el tratamiento  
1017 de covid-19, sino que también destaca los beneficios fisiológicos de la NAC como precursor del sulfato  
1018 inorgánico. Creemos que muchas de las funciones fisiológicas que se han atribuido a NAC como  
1019 precursor de GSH en la literatura hasta la fecha, podrían haber sido de hecho la acción del sulfato  
1020 inorgánico, el precursor limitante de la velocidad de las sulfatación. Por lo tanto, la aplicación de NAC  
1021 es de gran alcance más allá del tratamiento de COVID-19 o como antídoto contra la sobredosis de  
1022 paracetamol.

1023

## 1024 **8. Declaraciones**

### 1025 **8.1 Disponibilidad de datos y materiales**

1026 Todas las recomendaciones clínicas hechas en el artículo de revisión se basan en ensayos clínicos  
1027 publicados, investigaciones, experiencia clínica e informes de casos, y están bien referenciadas.

1028 **8.2 Intereses contrapuestos**

1029 Los autores declaran no haber conflicto de intereses.

1030 **8.3 Financiación**

1031 Esta investigación no recibió ninguna subvención de agencias de financiación en los sectores público,  
1032 comercial o sin fines de lucro.

1033 **8.4 Contribuciones de los autores**

1034 HNduP concibió e investigó la hipótesis propuesta en esta revisión y escribió el manuscrito.  
1035 También conceptó y produjo todas las figuras presentadas. Otros autores revisaron y aprobaron el  
1036 manuscrito final.

1037 **8.5 Agradecimientos**

1038 Agradecemos a Beth Cooper por la edición final del artículo de revisión. Nicky Carlisle reprodujo las  
1039 Figuras 1 y 2 en InDesign. **8.6 Información de los autores**

1040 Heidi N. du Preez, <https://orcid.org/0000-0002-1717-9452>

1041 Colleen Aldous, <https://orcid.org/0000-0002-7199-9160>

1042 Hendrik G. Kruger, <https://orcid.org/0000-0003-0606-2053>

1043 Johnson Lin, <https://orcid.org/0000-0002-9621-9343>

1044

1045

1046

1047 **9 Referencias**

1048 Abbas, Mohammad, Sushma Verma, Shrikant Verma, Sahabjada Siddiqui, Faizan H. Khan, Syed T.  
1049 Raza, Zeba Siddiqi, Ale Eba y Farzana Mahdi. 2021. "Asociación de polimorfismos de los  
1050 genes GSTM1 y GSTT1 con susceptibilidad a COVID-19 y su resultado". *Revista de Virología*  
1051 *Médica* 93 (9):5446-5451. doi: 10.1002/jmv.27076.

1052 Akter, Fariya, Yusha Araf y Mohammad Jakir Hosen. 2022. "Corticosteroides para COVID-19: ¿vale la  
1053 pena o no?" *Informes de Biología Molecular* 49 (1):567-576. doi: 10.1007/s11033-021-  
1054 06793-0.

1055 Al-Jurf, A. S., y F. Chapman-Furr. 1985. "Equilibrio y distribución del magnesio durante la nutrición  
1056 parental total: Efecto de los aditivos de calcio". *Metabolismo* 34 (7):658-664. doi:  
1057 10.1016/0026-0495(85)90094-0

1058 Aldecoa, Cesar, Juan V. Llau, Xavier Nuviy Antonio Artigas. 2020. "Papel de la albúmina en la  
1059 preservación de la integridad del glicocáliz endotelial y la microcirculación: una revisión".  
1060 *Ann. Cuidados Intensivos* 10 (85):1-12. doi: 10.1186/s13613-020-00697-1.

1062 Altay, Ozlem, Muhammad Arif, Xiangyu Li, Hong Yang, Mehtap Aydın, Gizem Alkurt, Woonghee Kim,  
1063 Dogukan Akyol, Cheng Zhang, Gizem Dinler-Doganay, Hasan Turkez, Saeed Shoaie, Jens  
1064 Nielsen, Jan Borén, Oktay Olmuscelik, Levent Doganay, Mathias Uhlén y Adil Mardinoglu.  
1065 2021. "El activato metabólico combinado acelera la recuperación en COVID-19 de leve a  
1066 moderado". *Ciencia Avanzada* 8 (17):1-16. doi: 10.1002/advs.202101222.

- 1067 Amadi, Beatrice, Andrew O. Fagbemi, Paul Kelly, Mwiya Mwiya, Franco Torrente, Camilla Salvestrini,  
1068 Richard Day, Michael H. Golden, Erik A. Eklund, Hudson H. Freeze y Simon H. Murch. 2009.  
1069 "La reducción de la producción de glicosaminoglicanos sulfatados ocurre en niños zambianos  
1070 con kwashiorkor pero no marasmo". *Am. J. Clin. Nutr.* 89 (2):592-600. doi:  
1071 10.3945/ajcn.2008.27092.
- 1072 Amirshahrokhi, K., y S. Bohlooli. 2013. "Efecto del metilsulfonilmetano en la lesión pulmonar y  
1073 hepática aguda inducida por paraquat en ratones". *Inflamación* 36 (5):1111-1121. doi:  
1074 10.1007/s10753013-9645-8.
- 1075 Araki, S., K. Dobashi, K. Kubo, Y. Yamamoto, K. Asayama y A. Shirahata. 2006. "N-acetilcisteína  
1076 atenúa los cambios inducidos por TNF-alfa en la secreción de interleucina-6, inhibidor del  
1077 activador del plasminógeno-1 y adiponectina de los adipocitos 3T3-L1". *Vida Sci* 79  
1078 (25):2405-12. doi:  
1079 10.1016/j.lfs.2006.08.004.
- 1080 Arokiasamy, S., R. King, H. Boulaghrasse, R. N. Poston, S. Nourshargh, W. Wang y M. Voisin. 2019. "La  
1081 remodelación dependiente de la heparanasa del glicocáliz linfático inicial regula el drenaje  
1082 de líquido tisular durante la inflamación aguda in vivo". *Fronteras en Inmunología* 10:1-20.  
1083 doi:  
1084 10.3389/fimmu.2019.02316.
- 1085 Assimakopoulos, S. F., D. Aretha, D. Komninos, D. Dimitropoulou, M. Lagadinou, L. Leonidou, I.  
1086 Oikonomou, A. Mouzaki y M. Marangos. 2021. "N-acetil-cisteína reduce el riesgo de  
1087 ventilación mecánica y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19: un estudio de  
1088 cohorte retrospectivo de dos centros". *Enfermedades infecciosas* 53 (11):847-854. doi:  
1089 10.1080/23744235.2021.1945675.
- 1090 Atefi, N., E. Behrangi, S. Mozafarpour, F. Seirafianpour, S. Peighambari y A. Goodarzi. 2020.  
1091 "Nacetylcysteine and coronavirus disease 2019: ¿Puede funcionar como una terapia  
1092 preventiva y adyuvante beneficiosa? Un estudio de revisión exhaustivo". *Revista de  
1093 Investigación en Ciencias Médicas* 25:109. doi: 10.4103/jrms. JRMS\_777\_20.
- 1094 Awadasseid, A., Y. L. Wu, Y. Tanaka y W. Zhang. 2020. "El éxito inicial en la identificación y manejo de  
1095 la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) indica transmisión de persona a persona en  
1096 Wuhan, China". *Revista Internacional de Ciencias Biológicas* 16 (11):18461860. doi:  
1097 10.7150/ijbs.45018.
- 1098 Awwad, H.K. , A.S. el-Sheraky, S.A. Helmi, S.K. Shetaiwy, y E.J. Potchen. 1970. "La relación entre la  
1099 albúmina sérica y la síntesis de sulfato. Un método para la medición de la síntesis de  
1100 proteínas plasmáticas producidas por el hígado utilizando 35S-L-cistina". *J. Biol. Chem.* 246  
1101 (3):469-476.
- 1102 Ayseli, Y. I., N. Aytekin, D. Buyukkayhan, I. Aslan y M. T. Ayseli. 2020. "Política alimentaria, nutrición y  
1103 nutracéuticos en la prevención y gestión del COVID-19: Asesoramiento paraprofesionales  
1104 sanitarios". *Trends Food Sci Technol* 105:186-199. doi: 10.1016/j.tifs.2020.09.001.
- 1105 Bahar, Entaz, Hyongsuk Kim y Hyonok Yoon. 2016. "ER stress-mediated signaling: Action potential  
1106 and Ca<sup>2+</sup> as key players". *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* 17 (9):1558. doi:  
1107 10.3390/ijms17091558.
- 1108 Baig, Mirza S., Manikandan Alagumuthu, Sajjan Rajpoot y Uzma Saqib. 2020. "Identificación de un  
1109 posible inhibidor peptídico del SARS-CoV-2 dirigido a su entrada en las células huésped".  
1110 *Medicamentos en I+D* 20 (3):161-169. doi: 10.1007/s40268-020-00312-5.
- 1111 Bartolini, D., A. M. Stabile, S. Bastianelli, D. Giustarini, S. Pierucci, C. Busti, C. Vacca, A. Gidari, D.  
1112 Francisci, R. Castronari, A. Mencacci, M. Di Cristina, R. Focaia, S. Sabbatini, M. Rende, A.  
1113 Gioiello, G. Cruciani, R. Rossi y F. Galli. 2021. "La infección por SARS-CoV2 afecta el  
1114 metabolismo y la función redox del glutatión celular". *Redox Biology* 45 (102041). doi:  
1115 10.1016/j.redox.2021.102041.

- 1116 Bebarta, Vikhyat S., Matthew Brittain, Adriano Chan, Norma Garrett, David Yoon, Tanya Burney,  
1117 David Mukai, Michael Babin, Renate B. Pilz, Sari B. Mahon, Matthew Brenner y Gerry R. Boss.  
1118 2017. "El nitrito de sodio y el tiosulfato de sodio son efectivos contra la intoxicación aguda  
1119 por cianuro cuando se administran por inyección intramuscular". *Anales de Medicina de*  
1120 *Emergencia* 69 (6):718-725.e4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.09.034.
- 1121 Becker, B. F., D. Chappell, D. Bruegger, T. Annecke y M. Jacob. 2010. "Estrategias terapéuticas  
1122 dirigidas al glicocáliz endotelial: déficits agudos, pero gran potencial". *Car diovascular*  
1123 *Research* 87 (2):300-310. doi: 10.1093/cvr/cvq137.
- 1124 Becker, R. C. 2020. "Vasculitis y vasculopatía asociadas a COVID-19". *Revista de Trombosis y*  
1125 *Trombólisis* 50 (3):499-511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4.
- 1126 Benatti, Maira Nilson, Alexandre Todorovic Fabro y Carlos Henrique Miranda. 2020.  
1127 "Desprendimiento de glicocáliz endotelial en el síndrome de dificultad respiratoria aguda  
1128 después del síndrome de gripe". *J.*  
1129 *Cuidados Intensivos* 8 (1). doi: 10.1186/s40560-020-00488-7.
- 1130 Bermano, Giovanna, Catherine Méplan, Derry K. Mercer y John E. Hesketh. 2021. "El selenio y la  
1131 infección viral: ¿hay lecciones para COVID-19?" *British Journal of Nutrition* 125 (6):618-627.  
1132 doi: 10.1017/s0007114520003128.
- 1133 Biagi, S. 2016. "Una investigación a mesoescala del glicocáliz endotelial y su interacción con el flujo  
1134 sanguíneo". Doctor en Filosofía, Salud humana y patología, Università degli studi La Sapienza  
1135 (NNT : 2016GREAY083).
- 1136 Bourgonje, Arno R., Annette K. Offringa, Larissa E. Van Eijk, Amaal E. Abdulle, Jan-Luuk Hillebrands,  
1137 Peter H. J. Van Der Voort, Harry Van Goor y Ed J. Van Hezik. 2021. "N-acetilcisteína y sulfuro  
1138 de hidrógeno en la enfermedad por coronavirus 2019". *Antioxidante. Señal Redox.* 35  
1139 (14):1207-1225. doi: 10.1089/ars.2020.8247.
- 1140 Brinkmann, U., y M. Eichelbaum. 2001. "Polimorfismos en el gen transportador de fármacos ABC  
1141 MDR1". *Farmacogenómica J.* 1 (1):59-64. doi: 10.1038/sj.tpj.6500001.
- 1142 Brüssow, Harald. 2022. "COVID-19 y los niños: impacto médico y daños colaterales". *Biotecnología*  
1143 *microbiana* 15 (4):1035-1049. doi: 10.1111/1751-7915.14018.
- 1144 Buijssers, B., C. Yanginlar, M. L. Maciej-Hulme, Q. de Mast y J. van der Vlag. 2020. "Beneficial  
1145 nonanticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients".  
1146 *Ebiomedicina* 59. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102969.
- 1147 Buijssers, Baranca, Cansu Yanginlar, Aline de Nooijer, Inge Grondman, Marissa L. Maciej-Hulme, Inge  
1148 Jonkman, Nico A. F. Janssen, Nils Rother, Mark de Graaf, Peter Pickkers, Matthijs Kox, Leo A.  
1149 B. Joosten, Tom Nijenhuis, Mihai G. Netea, Luuk Hilbrands, Frank L. van de Veerndonk,  
1150 Raphael Duivenvoorden, Quirijn de Mast y Johan van der Vlag. 2020. "Aumento de la  
1151 actividad de la heparanasa plasmática en pacientes con COVID-19". *Fronteras en*  
1152 *Inmunología* 11. doi:  
1153 10.3389/fimmu.2020.575047.
- 1154 Buinitskaya, Yuliya, Roman Gurinovich, Clifford G. Wlodaver y Siarhei Kastsiuchenka. 2020.  
1155 "Centralidad del G6PD en COVID-19: La justificación bioquímica y las implicaciones  
1156 climáticas". *Fronteras en Medicina* 7 (612). doi: 10.3389/fmed.2020.584112.
- 1157 Busher, J.T. 1990. "Albúmina y globulina séricas". En *Métodos Clínicos: La historia, exámenes físicos y*  
1158 *de laboratorio*. Boston: Butterworths.
- 1159 Butawan, Matthew, Rodney Benjamin y Richard Bloomer. 2017. "Metilsulfonilmetano:  
1160 Aplicaciones y seguridad de un nuevo suplemento dietético". *Nutrientes* 9 (3):290. doi:  
1161 10.3390/nu9030290.
- 1162 Cagno, V, ED Tseligka, ST Jones y C Tapparel. 2019. "Proteoglicanos de sulfato de heparán unión v  
1163 iral: ¿Receptores verdaderos o sesgo de adaptación?" *Virus-Basilea* 11 (7):596. doi:  
1164 Expediente 10.3390/v11070596.

- 1165 Calligaro, Gregory L., Usha Lalla, Gordon Audley, Phindile Gina, Malcolm G. Miller, Marc Mendelson,  
1166 Siphon Dlamini, Sean Wasserman, Graeme Meintjes, Jonathan Peter, Dion Levin, Joel A. Dave,  
1167 Ntobeko Ntusi, Stuart Meier, Francesca Little, Desiree L. Moodley, Elizabeth H. Louw, Andre  
1168 Nortje, Arifa Parker, Jantjie J. Taljaard, Brian W. Allwood, Keertan Dheda y Coenraad F. N.  
1169 Koegelenberg. 2020. "La utilidad del oxígeno nasal de alto flujo para la neumonía grave por  
1170 COVID-19 en un entorno con recursos limitados: un estudio observacional prospectivo  
1171 multicéntrico". *EClinicalMedicine* 28:100570. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100570.
- 1172 Cazzola, M., P. Rogliani, S. S. Salvi, J. Ora y M. G. Matera. 2021. "Uso de tiores en el tratamiento de  
1173 COVID-19: Evidencia actual". *Pulmón* 199 (4):335-343. doi: 10.1007/s00408-021-00465-3.
- 1174 Chandler, Rebecca E. 2018. "Eventos adversos neurológicos graves después de la ivermectina:  
1175 ¿ocurren más allá de la indicación de oncocercosis?" *Am J Trop Med Hyg* 98 (2):382-388.  
1176 doi:  
1177 10.4269/ajtmh.17-0042.
- 1178 Chavarría, A. P., R. R. V. Vazquez, J. G. D. Cherit, H. H. Bello, H. C. Suastegui, L. Moreno-Castaneda, G.  
1179 A. Estrada, F. Hernández, O. González-Marcos, H. Saucedo-Orozco, L. Manzano-Pech, R.  
1180 Márquez-Velasco, V. Guarner-Lans, I. Pérez-Torres y M. E. Soto. 2021. "Antioxidantes y  
1181 pentoxifilina como medidas coadyuvantes a la terapia estándar para mejorar el pronóstico  
1182 de los pacientes con neumonía por COVID-19". *Informática. Estructura. Biotechnol. J.*  
1183 19:1379-1390. doi:  
1184 10.1016/j.csbj.2021.02.009.
- 1185 Chen, Xue-Yan, Bing-Xi Yan y Xiao-Yong Man. 2020. "El inhibidor del TNF $\alpha$  puede ser efectivo para la  
1186 COVID-19 grave: aprender de la necrólisis epidérmica tóxica". *Avances terapéuticos en*  
1187 *enfermedades respiratorias* 14:175346662092680. doi: 10.1177/1753466620926800.
- 1188 Cheng, Guang-Shing y Scott E. Evans. 2022. "La paradoja de los inmunosupresores y el COVID19".  
1189 *European Respiratory Journal* 59 (4):2102828. doi: 10.1183/13993003.02828-2021.
- 1190 Citi, Valentina, Alma Martelli, Vincenzo Brancaleone, Simone Brogi, Gabriel Gojon, Rosangela  
1191 Montanaro, Guillermo Morales, Lara Testai y Vincenzo Calderone. 2020. "Funciones  
1192 antiinflamatorias y antivirales del sulfuro de hidrógeno: justificación para considerar a los  
1193 donantes de H<sub>2</sub>S en la terapia COVID-19". *British Journal of Pharmacology* 177 (21):4931-  
1194 4941. doi:  
1195 10.1111/bph.15230.
- 1196 Clausen, T. M., D. R. Sandoval, C. B. Spliid, J. Pihl, H. R. Perrett, C. D. Painter, A. Narayanan, S. A.  
1197 Majowicz, E. M. Kwong, R. N. McVicar, B. E. Thacker, C. A. Glass, Z. Yang, J. L. Torres, G. J.  
1198 Golden, P. L. Bartels, R. N. Porell, A. F. Garretson, L. Laubach, J. Feldman, X. Yin, Y. Pu, B. M.  
1199 Hauser, T. M. Caradonna, B. P. Kellman, C. Martino, Plsm Gordts, S. K. Chanda, A. G. Schmidt,  
1200 K. Godula, S. L. Leibel, J. Jose, K. D. Corbett, A. B. Ward, A. F. Carlin y J. D. Esko. 2020. "La  
1201 infección por SARS-CoV-2 depende del sulfato de heparán celular y ACE2". *Celda* 183  
1202 (4):10431057.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.033.
- 1203 Cohen, I. V., E. T. Cirulli, M. W. Mitchell, T. J. Jonsson, J. Yu, N. Shah, T. D. Spector, L. N. Guo, J. C.  
1204 Venter y A. Telenti. 2018. "El uso de paracetamol (paracetamol) modifica la sulfatación de  
1205 las hormonas sexuales". *Ebiomedicina* 28:316-323. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.033.
- 1206 Collins, L. E. y L. Troeberg. 2019. "El sulfato de heparán como regulador de la inflamación y la  
1207 inmunidad". *Revista de Biología de Leucocitos* 105 (1):81-92. doi: 10.1002/jlb.3ru0618-246r.
- 1208 Collins, Stephen R., Randal S. Blank, Lindy S. Deatherage y Randal O. Dull. 2013. "El glicocáliz  
1209 endotelial". *Anestesia y Analgesia* 117 (3):664-674. doi: 10.1213/ane.0b013e3182975b85.
- 1210 Constantinescu, A. A., H. Vink y J. A. E. Spaan. 2003. "El glicocáliz de células endoteliales modula la  
1211 inmovilización de los leucocitos en la superficie endotelial". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23  
1212 (9):1541-1547. doi: 10.1161/01.Atv.0000085630.24353.3d.

1213 Cumpstey, Andrew F., Anna D. Clark, Jérôme Santolini, Alan A. Jackson y Martin Feelisch. 2021.  
1214 "COVID-19: una enfermedad redox: lo que una pandemia de estrés puede enseñarnos sobre  
1215 la resiliencia y lo que podemos aprender del interactoma de especies reactivas sobre su  
1216 tratamiento". *Antioxidante*.  
1217 *Señal Redox*. 35 (14):1226-1268. doi: 10.1089/ars.2021.0017. da Costa, D. S., R. L. Reis e I.  
1218 Pashkuleva. 2017. "La sulfatación de glicosaminoglicanos y sus implicaciones en la salud y los  
1219 trastornos humanos". *Revista Anual de Ingeniería Biomédica* 19:126. doi: 10.1146/annurev-bioeng-  
1220 071516044610.  
1221 Daid, S. S., A. D. Toribio, S. Lakshmanan, A. Sadda y A. Epstein. 2020. "Hemorragia hepática  
1222 intraparenquimatosa espontánea como secuela del COVID-19". *Cureus* 12 (9):e10447. doi:  
1223 10.7759/cureus.10447.  
1224 Das, Chanchal, Subha Sankar Paul, Arighna Saha, Tejinder Singh, Abhijit Saha, Jungkyun Im y Goutam  
1225 Biswas. 2020. " Nanomateriales a base de plata como agentes terapéuticos contra  
1226 Coronavirus: Una revisión". *Int J Nanomedicine* 15:9301-9315. doi: 10.2147/ijn.s280976.  
1227 de Alencar, J. C. G., C. D. Moreira, A. D. Muller, C. E. Chaves, M. A. Fukuhara, E. A. da Silva, M. D. S.  
1228 Miyamoto, V. B. Pinto, C. G. Bueno, F. L. Neto, L. M. G. Gómez, M. C. S. Menezes, J. F. M. Marchini,  
1229 L. O. Marino, R. A. B. Neto, H. P. Souza y Covid Register Grp. 2021. "Ensayo doble ciego,  
1230 aleatorizado, controlado con placebo con N-acetilcisteína para el tratamiento del síndrome  
1231 respiratorio agudo grave causado por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)". *Arco*.  
1232 *Clin. Infecta. Dis.* 72 (11):E736-E741. doi: 10.1093/cid/ciaa1443.  
1233 De Flora, S., R. Balansky y S. La Maestra. 2020. "Justificación para el uso de N-acetilcisteína tanto en  
1234 la prevención como en la terapia adyuvante de COVID-19". *Faseb Journal* 34 (10):13185-  
1235 13193. doi:  
1236 10.1096/fj.202001807. de la Lastra, J. M. P., C. Andrés-Juan, F. J. Plou y E. Pérez-Lebena.  
1237 2021. "Impacto del zinc, el glutatión y los polifenoles como antioxidantes en el sistema  
1238 inmunológico contra el SARS-CoV-2". *Procesos* 9 (3):506. doi: 10.3390/pr9030506.  
1239 Debnath, U, V Dewaker, YS Prabhakar, P Bhattacharyya y A Mandal. 2020. "Perturbación  
1240 conformacional de la proteína espiga del SARS-CoV-2 utilizando N-acetil cisteína, una tijera  
1241 molecular: una estrategia portátil para combatir el COVID-19 [Preimpresión]". *ChemRxiv*. :1-  
1242 23. doi:  
1243 10.26434/chemrxiv.12687923.v1.  
1244 Delos, M, C Hellec, F Foulquier, M. Carpentier, F. Allain y A. Denys. 2017. "Participación de los  
1245 sulfatos de heparán 3-Osulfatados en la protección de los macrófagos por el virus del herpes  
1246 simple-1 glicoproteína D y ciclofilina B contra la apoptosis". *Febs Open Bio* 7 (2):133-148.  
1247 doi:  
1248 10.1002/2211-5463.12145.  
1249 Denys, A., y F. Allain. 2019. "Los roles emergentes del sulfato de heparán 3-O-sulfotransferasas en el  
1250 cáncer". *Fronteras en Oncología* 9:507. doi: 10.3389/fonc.2019.00507.  
1251 Di Pierro, Francesco, Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli, Alexander Bertuccioli, Stefano Togni,  
1252 Antonella Riva, Pietro Allegrini, Amjad Khan, Saeed Khan, Bilal Ahmad Khan, Naireen Altaf,  
1253 Maria Zahid, Ikram Din Ujjan, Roohi Nigar, Mehwish Imam Khushk, Maryam Phulpoto,  
1254 Amanullah Lail, Bikha Ram Devrajani y Sagheer Ahmed. 2021. "Posibles efectos terapéuticos  
1255 de la suplementación con quercetina adyuvante contra la infección por COVID-19 en etapa  
1256 temprana: un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto". *Revista Internacional  
1257 de Medicina General* Volumen 14:2359-2366. doi: 10.2147/ijgm.s318720.  
1258 Di Pierro, Francesco, Somia Iqtadar, Amjad Khan, Sami Ullah Mumtaz, Mohsin Masud Chaudhry,  
1259 Alexander Bertuccioli, Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli, Stefano Togni, Antonella Riva,  
1260 Pietro Allegrini y Saeed Khan. 2021. "Beneficios clínicos potenciales de la quercetina en la

1261 etapa temprana de COVID-19: Resultados de una segunda clínica, piloto, aleatorizada,  
1262 controlada y abierta  
1263 juicio". *Revista Internacional de Medicina General* Volumen 14:2807-2816. doi:  
1264 10.2147/ijgm.s318949.

1265 Dissayabutra, T., N. Kalpongnukul, K. Chindaphan, M. Srisa-art, W. Ungjaroenwathana, M.  
1266 Kaewwongse, K. Iampenkhae y P. Tosukhowong. 2019. "Insuficiencia urinaria sulfaetada de  
1267 glicosaminoglicanos y suplemento de sulfato de condroitina en urolitiasis". *Plos One* 14 (3).  
1268 doi: 10.1371/journal.pone.0213180.

1269 Doğan, Halef O., Onur Şenol, Serkan Bolat, Şeyma N. Yıldız, Seyit A. Büyüktuna, Rağıp Sariismailoğlu,  
1270 Kübra Doğan, Mürşit Hasbek y Süleyman N. Hekim. 2021. "Comprender los cambios  
1271 fisiopatológicos a través de la metabolómica no dirigida en pacientes con COVID-19".  
1272 *Journal of Medical Virology* 93 (4):2340-2349. doi: 10.1002/jmv.26716.

1273 Dogne, S., B. Flamion y N. Caron. 2018. "El glicocáliz endotelial como escudo contra las  
1274 complicaciones vasculares diabéticas: Implicación de hialuronano e hialuronidasas".  
1275 *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 38 (7):1427-1439. doi: 10.1161/atvbaha.118.310839.

1276 Dominari, Asimina, Donald Hathaway, Abdulhusein Kapasi, Trissa Paul, Sarabjot Singh Makkar,  
1277 Valeria Castaneda, Sirisha Gara, Bishnu Mohan Singh, Kuchalambal Agadi, Maliha Butt,  
1278 Varadha Retnakumar, Spandana Chittajallu, Rahima Taugir, Muhammad Khawar Sana,  
1279 Manish Kc, Sarah Razzack, Niala Moallem, Alina Alvarez y Michael Talalaev. 2021. "Análisis  
1280 ascendente de las propiedades emergentes de la N-acetilcisteína como terapia adyuvante  
1281 para COVID-19". *Mundo J. Virol.* 10 (2):34-52. doi: 10.5501/wjv.v10.i2.34.

1282 du Preez, H. N., C. Aldous, M. R. Hayden, H. G. Kruger y J. Lin. 2022. "Patogénesis de COVID-19  
1283 descrita a través de la lente de un glicocáliz epitelial y endotelial subsulfatado y degradado".  
1284 *Revista FASEB* 36:e22052. doi: 10.1096/fj.202101100RR.

1285 Dull, R. O., R. Dinavahi, L. Schwartz, D. E. Humphries, D. Berry, R. Sasisekharan y J. G. N. Garcia. 2003.  
1286 "Lung endothelial heparan sulfates mediate cationic peptide-induced barrier dysfunction: a  
1287 new role for the glycocalyx". *Am. J. Physiol. - Célula pulmonar. Mol. Fisiol.* 285 (5):L986-  
1288 L995. doi: 10.1152/ajplung.00022.2003.

1289 Dunne, J. W., L. Davidson, R. Vandongen, L. J. Beilin, A. M. Tunney y P. B. Rogers. 1984. "El efecto del  
1290 ácido ascórbico sobre la conjugación sulfatada de noradrenalina ingerida y dopamina". *British*  
1291 *Journal of Clinical Pharmacology* 17 (3):356-360. doi: 10.1111/j.13652125.1984.tb02354.x.

1292 El-Missiry, M. A., Z. M. A. El-Missiry y A. I. Othman. 2020. "La melatonina es un potencial  
1293 adyuvante para mejorar los resultados clínicos en individuos con obesidad y diabetes con  
1294 coexistencia de Covid19". *Revista Europea de Farmacología* 5 (882):173329. doi:  
1295 10.1016/j.ejphar.2020.173329.

1296 Elhidsi, Mia, Fanny Fachrucha y Rizky Yudha Irawan. 2021. "N-Acetylcysteine for COVID-19: A  
1297 potential adjuvant therapy". *J. Ciencia de la Salud.* :1-6. doi: 10.17532/jhsci.2020.1156.

1298 Ellul, M. A., L. Benjamin, B. Singh, S. Lant, B. D. Michael, A. Easton, R. Kneen, S. Defres, J. Sejvar y T.  
1299 Solomon. 2020. "Asociaciones neurológicas de COVID-19". *Lancet Neurology* 19 (9):767783.  
1300 doi: 10.1016/s1474-4422(20)30221-0.

1301 Erel, Özcan, Salim Neşeliö ğlu, Merve Ergin Tunçay, Esra Firat Oğuz, Funda Eren, Meryem Sena Akkuş,  
1302 Rahmet Güner e İhsan Ateş. 2021. "Un indicador sensible de la gravedad de la COVID-19:  
1303 thiol". *Turco J. Med. Sci.* 51 (3):921-928. doi: 10.3906/sag-2011-139.

1304 Evgen'Ev, Mikhail B. y Anton Frenkel. 2020. "Posible aplicación de compuestos productores de H2S  
1305 en la terapia de la infección por coronavirus (COVID-19) y la neumonía". *Estrés celular y*  
1306 *chaperonas* 25 (5):713-715. doi: 10.1007/s12192-020-01120-1.

1307 Farach-Carson, Mary C., Curtis R. Warren, Daniel A. Harrington y Daniel D. Carson. 2014. "Border  
1308 patrol: Insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and  
1309 tissue borders." *Matrix Biology* 34:64-79. doi: 10.1016/j.matbio.2013.08.004.

- 1310 Fontana, Francesco, Silvia Cazzato, Silvia Giovanella, Marco Ballestri, Marco Leonelli, Giacomo Mori,  
1311 Gaetano Alfano, Giulia Ligabue, Riccardo Magistroni, Giovanna Cenacchi, Riccardo  
1312 Antoniotti, Decenzio Bonucchi y Gianni Cappelli. 2020. "Nefropatía por oxalato causada por  
1313 administración excesiva de vitamina C en 2 pacientes con COVID-19". *Riñón Int. Rep.* 5  
1314 (10):1815-1822. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.008.
- 1315 Foster, P.A., y J.W. Mueller. 2018 "Vías de sulfatación: información sobre las vías de sulfatación y  
1316 desulfatación de esteroides". *J. Mol. Endocrinol.* 61 (2):T271-T283. doi: 10.1530/jme-18-  
1317 0086.
- 1318 Fotuhi, M., A. Mian, S. Meysami y C. A. Raji. 2020. "Neurobiología del COVID-19". *J. Alzheimer Dis.*  
1319 76 (1):3-19. doi: 10.3233/jad-200581.
- 1320 Fratta Pasini, Anna M., Chiara Stranieri, Luciano Cominacini y Chiara Mozzini. 2021. "Papel potencial  
1321 de lasterapias antio xidantes y antiinflamatorias para prevenir complicaciones graves del  
1322 SARS-CoV-2". *Antioxidantes* 10 (2):272. doi: 10.3390/antiox10020272.
- 1323 Fruitwala, S., D. W. El-Naccache y T. L. Chang. 2019. "Funciones inmunes multifacéticas de las  
1324 defensas humanas y los mecanismos subyacentes". *Seminarios en Biología Celular y del  
1325 Desarrollo* 88:163172. doi: 10.1016/j.semcd.2018.02.023.
- 1326 Fu, M., W. Zhang, L. Wu, G. Yang, H. Li y R. Wang. 2012. "Metabolismo del sulfuro de hidrógeno  
1327 (H<sub>2</sub>S) en las mitocondrias y su papel regulador en la producción de energía". *Proc. Natl.  
1328 Acad. Sci. Estados Unidos* 109 (8):2943-2948. doi: 10.1073/pnas.1115634109.
- 1329 Galvis-Ramírez, M. F., J. C. Quintana-Castillo y J. C. Bueno-Sánchez. 2018. "Novel insights into the  
1330 role of glycans in the pathophysiology of glomerular endotheliosis in preeclampsia".  
1331 *Fronteras en Fisiología* 9:1470. doi: 10.3389/fphys.2018.01470.
- 1332 Generali, Joyce A., y Dennis J. Cada. 2015. "Tiosulfato de sodio: Calciphylaxis". *Farmacia Hospitalaria*  
1333 50 (11):975-977. doi: 10.1310/hpj5011-975.
- 1334 Girard, Jean-Philippe, Espen S. Baekkevold y Francois Amalric. 1998. "Sulfation in high endothelial  
1335 venules: cloning and expression of the human PAPS synthetase 1." *FASEB J* 12 (7):603-612.  
1336 doi: 10.1096/fasebj.12.7.603.
- 1337 Gordon, Calvin J., Egor P. Tchesnokov, Raymond F. Schinazi y Matthias Götte. 2021. "Molnupiravir  
1338 promueve la mutagénesis del SARS-CoV-2 a través de la plantilla de ARN". *Revista de  
1339 Química Biológica* 297 (1):100770. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100770.
- 1340 Gordts, Plsm, E. M. Foley, R. Lawrence, R. Sinha, C. Lameda-Díaz, L. W. Deng, R. Nock, C. K. Glass, A.  
1341 Erbilgin, A. J. Lusi, J. L. Witztum y J. D. Esko. 2014. "La reducción de la sulfatación de  
1342 proteoglicanos macrófagos aumenta la aterosclerosis y la obesidad a través de una mejor  
1343 señalización de interferón tipo I". *Metabolismo celular* 20 (5):813-826. doi:  
1344 10.1016/j.cmet.2014.09.016.
- 1345 Gota, I. 2018. "Coenzima A, colatación de proteínas y regulación redox en células de mamíferos".  
1346 *Transacciones de la Sociedad Bioquímica* 46:721-728. doi: 10.1042/bst20170506.
- 1347 Gouverneur, M., L. Broekhuizen, M. Meuwese, H. Mooij, E. Stroes y H. Vink. 2008. "Los  
1348 glicosaminoglicanos sulfatados restauran las propiedades de barrera del glicocáliz de las  
1349 células endoteliales cultivadas en la hiperglucemia". *FASEB J* 22:83. doi:  
1350 10.1096/fasebj.22.2\_supplement.83. .
- 1351 Greaves, P. 2012. "Capítulo 8: Sistema digestivo". En : *Histopatología de los estudios preclínicos de  
1352 toxicidad: Interpretación y relevancia en la evaluación de la seguridad de los medicamentos.*  
1353 *4ª Edición*, 325-431. Elsevier.
- 1354 Gregus, Z., T. Oguro y C. D. Klaassen. 1994. "Deterioro nutricional y químicamente inducido de la  
1355 activación del sulfato y la sulfatación de xenobióticos in vivo". *Interacciones químico-  
1356 biológicas* 92 (1-3):169-177. doi: 10.1016/0009-2797(94)90062-0.
- 1357 Haeger, Sarah M., Xinyue Liu, Xiaorui Han, J. Brennan McNeil, Kaori Oshima, Sarah A. McMurtry,  
1358 Yimu Yang, Yilan Ouyang, Fuming Zhang, Eva Nozik-Grayck, Rachel L. Zemans, Rubin M.

- 1359 Tuder, Julie A. Bastarache, Robert J. Linhardt y Eric P. Schmidt. 2018. "El sulfato de heparán  
1360 epitelial contribuye a la función de barrera alveolar y se desprende durante la lesión  
1361 pulmonar". *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 59 (3):363-374. doi:  
1362 10.1165/rcmb.20170428OC.
- 1363 Hagiwara, A., S. Ishizaki, K. Takehana, S. Fujitani, I. Sonaka, H. Satsu y M. Shimizu. 2014. "Los  
1364 aminoácidos de cadena ramificada inhiben la regulación a la baja inducida por TGF-beta de  
1365 la enzima biosintética taurina cisteína dioxigenasa en células HepG2". *Aminoácidos* 46  
1366 (5):1275-1283. doi: 10.1007/s00726-014-1693-3.
- 1367 Hajmohammadi, Sassan, Keiichi Enjyoji, Marc Princivalle, Patricia Christi, Miroslav Lech, David Beeler,  
1368 Helen Rayburn, John J. Schwartz, Samad Barzegar, Ariane I. De Agostini, Mark J. Post, Robert  
1369 D. Rosenberg y Nicholas W. Shworak. 2003. "Los niveles normales de sulfato de heparán  
1370 anticoagulante no son esenciales para la hemostasia normal". *Revista de Investigación  
1371 Clínica* 111 (7):989-999. doi: 10.1172/jci15809.
- 1372 Harden, L M, N Neveling, F Rossouw, S J Semple, F E Marx, J Rossouw y G Rogers. 2004. "Los efectos  
1373 de un suplemento combinado de L-metionina sobre los síntomas de las infecciones del  
1374 tracto respiratorio superior y el rendimiento en corredores de ultramaratón antes, durante y  
1375 después del ejercicio de ultra resistencia". *J Sports Med* 16 (1):10-16. doi: 10.17159/2413-  
1376 3108/2004/v16i1a188.
- 1377 Hasan, M J. 2020. "N-acetilcisteína en COVID-19 grave: El posible mecanismo. ". *Int J Infect.* 7  
1378 (e106361):1-3. doi: 10.5812/iji.106361
- 1379 Hashemi, S. A., A. Kyani y S. Z. Bathaie. "El mecanismo in silico de la interacción hVKOR con el  
1380 paracetamol y sutabolita, así como la N-acetil-cisteína: precaución en la aplicación en  
1381 pacientes con COVID-19". *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 20:1-12. doi:  
1382 10.1080/07391102.2021.1910570.
- 1383 Hayden, Melvin R. 2019. "La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer  
1384 de inicio tardío: remodelación ultraestructural de la unidad neurovascular y gliopatía  
1385 diabética". *Ciencias del Cerebro* 9 (10):262. doi: 10.3390/brainsci9100262.
- 1386 Hayden, Melvin R. . 2020a. "Activación y disfunción endotelial en el síndrome metabólico, la diabetes  
1387 ty pe 2 y la enfermedad por coronavirus 2019". *Journal of International Medical Research* 48  
1388 (7):116. doi: 10.1177/0300060520939746.
- 1389 Hayden, Melvin R. . 2020b. "Supplement repurposing of sodium thiosulfate (STS) in the treatment of  
1390 COVID-19 pandemic based on a personal historical account of intravenous STS use in the  
1391 treatment of calciphylaxis." consultado el 24 de enero de 2021.  
1392 [https://www.researchgate.net/publication/343430633\\_Supplement\\_Repurposing\\_Of\\_Sodium\\_Thiosulfate\\_STS\\_In\\_The\\_Treatment\\_Of\\_COVID-  
1393 19\\_Pandemic\\_Based\\_On\\_A\\_Personal\\_Historical\\_Account\\_Of\\_Intravenous\\_STS\\_Use\\_In\\_The  
1394 Treatment\\_Of\\_Calciphylaxis.](https://www.researchgate.net/publication/343430633_Supplement_Repurposing_Of_Sodium_Thiosulfate_STS_In_The_Treatment_Of_COVID-19_Pandemic_Based_On_A_Personal_Historical_Account_Of_Intravenous_STS_Use_In_The_Treatment_Of_Calciphylaxis)
- 1395  
1396 Hermans, C., y A. Bernard. 1999. "Lung epithelium-specific proteins - Characteristics and potential  
1397 applications as markers". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159  
1398 (2):646-678. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9806064.
- 1399 Herrero, R., G. Sánchez y J. A. Lorente. 2018. "Nuevos conocimientos sobre los mecanismos del  
1400 edema pulmonar en la lesión pulmonar aguda". *Ann. Trad. Med.* 6 (2). doi:  
1401 10.21037/atm.2017.12.18.
- 1402 Hoffer, Leonard. 2017. "Nutrición parenteral: Aminoácidos". *Nutrientes* 9 (3):257. doi:  
1403 10.3390/nu9030257.
- 1404 Horowitz, R. I. y P. R. Freeman. 2020. "Tres nuevas opciones de prevención, diagnóstico y  
1405 tratamiento para COVID-19 que requieren urgentemente ensayos aleatorios controlados".  
1406 *Hipótesis médicas* 143:109851. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109851.

1407 Hu, Yanmei, Eric M. Lewandowski, Haozhou Tan, Ryan T. Morgan, Xiujun Zhang, Lian M. C. Jacobs,  
1408 Shane G. Butler, Maura V. Mongora, John Choy, Yu Chen y Jun Wang. Año 2022.

1409 Huang, M. L., A. L. Michalak, C. J. Fisher, M. Christy, R. A. A. Smith y K. Godula. 2018. "El antagonista  
1410 de moléculas pequeñas de los glicosaminoglicanos de la superficie celular restringe las  
1411 células madre embrionarias de ratón en un estado pluripotente". *Stem Células* 36 (1):45-54  
1412 doi: 10.1002/stem.2714.

1413 Iba, T., y J. H. Levy. 2019. "Trastorno del glicocáliz endotelial en la sepsis". *Revista de Trombosis y*  
1414 *Hemostasia* 17 (2):283-294. doi: 10.1111/jth.14371.

1415 Ibrahim, H., A. Perl, D. Smith, T. Lewis, Z. Kon, R. Goldenberg, K. Yarta, C. Staniloae y M. Williams.  
1416 2020. "Bloqueo terapéutico de la inflamación en la infección grave por COVID-19 con N-  
1417 acetilcisteína intravenosa". *Inmunología Clínica* 219:108544. doi:  
1418 10.1016/j.clim.2020.108544.

1419 Izvolsky, K. I., D. Shoykhet, Y. Yang, Q. Yu, M. A. Nugent y W. V. Cardoso. 2003. "Heparan  
1420 sulfato-FGF10 interactions during lung morphogenesis." *Biología del desarrollo* 258 (1):185-  
1421 200. doi: 10.1016/s0012-1606(03)00114-3.

1422 Jain, S. K., R. Parsanathan, S. N. Levine, J. A. Bocchini, M. F. Holick y J. A. Vanchiere. 2020. "El vínculo  
1423 potencial entre la deficiencia hereditaria de G6PD, el estrés oxidativo y la deficiencia de  
1424 vitamina D y las desigualdades raciales en la mortalidad asociadas con COVID-19". *Biología y*  
1425 *Medicina de los Radicales Libres* 161:84-91. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.002.

1426 Jain, Sushil K. y Rajesh Parsanathan. 2020. "¿Puede la cosuplementación de vitamina D y L-cisteína  
1427 reducir la deficiencia de 25 (OH) y vitamina D y la mortalidad asociada con COVID-19 en  
1428 afroamericanos?" *Revista del Colegio Americano de Nutrición* 39 (8):694-699. doi:  
1429 10.1080/07315724.2020.1789518.

1430 Jeannin, P., Y. Delneste, S. Lecoanet-Henchoz, J. F. Gauchat, P. Life, D. Holmes y J. Y. Bonnefoy.  
1431 1995. "Thiols decrease human interleukin (IL) 4 production and IL-induced immunoglobulin  
1432 synthesis". *Revista de Medicina Experimental* 182 (6):1785-1792. doi:  
1433 10.1084/jem.182.6.1785.

1434 Jiang, L., K. Tang, M. Levin, O. Irfan, S. K. Morris, K. Wilson, J. D. Klein y Z. A. Bhutta. 2020. "COVID-19  
1435 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes". *Lancet Infectious Diseases*  
1436 20 (11):E276-E288. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30651-4.

1437 Jochmans, Dirk, Cheng Liu, Kim Donckers, Antitsa Stoycheva, Sandro Boland, Sarah K. Stevens, Chloe  
1438 De Vita, Bert Vanmechelen, Piet Maes, Bettina Trüeb, Nadine Ebert, Volker Thiel, Steven De  
1439 Jonghe, Laura Vangeel, Dorothée Bardiot, Andreas Jekle, Lawrence M. Blatt, Leonid  
1440 Beigelman, Julian A. Symons, Pierre Raboisson, Patrick Chaltin, Arnaud Marchand, Johan  
1441 Neyts, Jerome Deval y Koen Vanduyck. Año 2022.

1442 Johnson, A. S., R. Fatemi y W. Winlow. 2020. "SARS-CoV-2 unido a la albúmina sérica humana y al  
1443 shock séptico sistémico". *Frente. Cardiovasc. Med.* 7:153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153.

1444 Kalia, Vandana y Surojit Sarkar. 2018. "Regulación de la diferenciación de células T CD8 efectoras y  
1445 de memoria por IL-2: un acto de equilibrio". *Fronteras en Inmunología* 9:2987.

1446 Kalman, Douglas S., Samantha Feldman, Andrew R. Scheinberg, Diane R. Krieger y Richard J.  
1447 Bloomer. 2012. "Influencia del metilsulfonilmetano en los marcadores de recuperación y  
1448 rendimiento del ejercicio en hombres sanos: un estudio piloto". *Revista de la Sociedad*  
1449 *Internacional de Nutrición Sports* 9 (1):46. doi: 10.1186/1550-2783-9-46.

1450 Karkhanej, B., E. T. Ghane y F. Mehri. 2021. "Evaluación del nivel de estrés oxidativo: capacidad  
1451 antioxidante total, estado oxidante total y actividad glutatión en pacientes con COVID-19".  
1452 *Nuevos microbios nuevos infectan.* 42:100897. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100897.

1453 Kazatchkine, M. D., D. T. Fearon, D. D. Metcalfe, R. D. Rosenberg y K. F. Austen. 1981.  
1454 "Determinantes estructurales de la capacidad de la heparina para inhibir la formación de la

1455           amplificación humana C3-convertasa". *Revista de Investigación Clínica* 67 (1):223-228. doi:  
1456           10.1172/jci110017.

1457 Khanfar, A., y B. Al Qaroot. 2020. "¿Podría el agotamiento del glutatión ser el caballo de Troya de la  
1458           mortalidad por COVID-19?" *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 24  
1459           (23):1250012509.

1460 Kim, Yoon Hee, Dae Hwan Kim, Hwan Lim, Doo-Yeon Baek, Hyun-Kyung Shin y Jin-Kyung Kim. 2009.  
1461           "Los efectos antiinflamatorios del metilsulfonilmetano sobre las respuestas inflamatorias  
1462           inducidas por lipopolisacáridos en macrófagos murinos". *Boletín Bioográfico y Farmacéutico*  
1463           32 (4):651-656. doi: 10.1248/bpb.32.651.

1464 Kim, Youn-Hyun, Petra Nijst, Kathryn Kiefer y W. H. Wilson Tang. 2017. "El glicocáliz endotelial como  
1465           biomarcador de enfermedades cardiovasculares: implicaciones mecanicistas y clínicas".  
1466           *Informes actuales de insuficiencia cardíaca* 14 (2):117-126. doi: 10.1007/s11897-017-0320-5.

1467 Klaassen, Curtis D. y James W. Boles. 1997. "La importancia del 3'-fosfoadenosina 5'fosfosulfato  
1468           (PAPS) en la regulación de la sulfatación". *FASEB J* 11 (6):404-418. doi: 10.  
1469           1096/fasebj.11.6.9194521.

1470 Kolárová, H., B. Ambruzova, L. S. Sindlerova, A. Klinke y L. Kubala. 2014. "Modulación de la estructura  
1471           del glicocáliz endotelial en condiciones inflamatorias". *Mediadores de la inflamación* 2014  
1472           (694312):1-17. doi: 10.1155/2014/694312.

1473 Ku, S. K. y J. S. Bae. 2014. "Actividades antitrombóticas del sulforafano a través de la inhibición de la  
1474           agregación plaquetaria y FIIa/FXa". *Archives of Pharmacal Research* 37 (11):1454-1463. doi:  
1475           10.1007/s12272-014-0403-8.

1476 Kurogi, Katsuhisa, Yoichi Sakakibara, Masahito Suiko y Ming-Cheh Liu. 2017. "Sulfatación de  
1477           compuestos relacionados con la vitamina D3: identificación y caracterización de las  
1478           sulfotransferasas citosólicas humanas responsables". *FEBS Cartas* 591 (16):2417-2425. doi:  
1479           10.1002/18733468.12767.

1480 Kwiatkowska, Dorota. 2019. "Efectos de la suplementación con glutatión y sus precursores en el  
1481           rendimiento del atleta". *Biomed J Sci Tech Res* 12 (4):9434-9441. doi:  
1482           10.26717/bjstr.2019.12.002293.

1483 Kwon, P. S., H. Oh, S. J. Kwon, W. H. Jin, F. M. Zhang, K. Fraser, J. J. Hong, R. J. Linhardt y J. S. Dordick.  
1484           2020. "Los polisacáridos sulfatados inhiben eficazmente el SARS-CoV-2 in vitro". *Cell*  
1485           *Discovery* 6 (1):50. doi: 10.1038/s41421-020-00192-8.

1486 Lafon, Elliott, Gabriel Diem, Christina Witting, Viktoria Zaderer, Rosa Maria Bellmann-Weiler, Markus  
1487           Reindl, Angelika Bauer, Andrea Griesmacher, Vilmos Fux, Gregor Hoermann, Carl Miller,  
1488           August Zabernigg, Ewald Wöll, Doris Wilflingseder, Cornelia Lass-Flörl y Wilfried Posch. 2021.  
1489           "La potente inmunidad de las células T específicas del SARS-CoV-2 y los bajos niveles de  
1490           anafilatoxina se correlacionan con la progresión leve de la enfermedad en pacientes con  
1491           COVID-19". *Fronteras en Inmunología* 12:684014.  
1492           doi: 10.3389/fimmu.2021.684014.

1493 Lan, Shao-Huan, Hong-Zin Lee, Chien-Ming Chao, Shen-Peng Chang, Li-Chin Lu y Chih-Cheng Lai.  
1494           2022. "Eficacia de la melatonina en el tratamiento de pacientes con COVID-19: una revisión  
1495           sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios". *Revista de Virología*  
1496           *Médica* 94 (5):2102-2107. doi: 10.1002/jmv.27595.

1497 Leder, Benjamin, Shonni J. Silverberg y Andrew F. Stewart. 2009. "Alto nivel de calcio en la sangre  
1498           (Hipercalcemia)". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (7):E2-E2. doi: 10.1210/jcem.94.7.9987.

1499 Leelarungrayub, Donrawee, Raphiphat Khansuwan, Prapas Pothongsunun y Jakkrit Klaphajone. 2011.  
1500           "La suplementación con N-acetilcisteína controla la capacidad antioxidante total, la creatina  
1501           quinasa, el lactato y el factor necrótico tumoral alfa contra el estrés oxidativo inducido por el  
1502           ejercicio gradual en hombres sedentarios". *Medicina Oxidativa y Longevidad Celular*  
1503           2011:329643. doi:

1504 10.1155/2011/329643.

1505 Lemkes, B. A., M. Nieuwdorp, J. B. L. Hoekstra y F. Holleman. 2012. "El glicocáliz y la enfermedad  
1506 cardiovascular en la diabetes: ¿debemos juzgar el endotelio por su cubierta?" *Diabetes*  
1507 *Technology & Therapeutics* 14:S3-S10. doi: 10.1089/dia.2012.0011.

1508 Li, Chia-Jung, Li-Yi Sun y Cheng-Yoong Pang. 2015. "Protección sinérgica de la N-acetilcisteína y el  
1509 ácido ascórbico 2-fosfato en células madre mesenquimales humanas contra la mitoptosis, la  
1510 necroptosis y la apoptosis". *Informes científicos* 5 (1):9819. doi: 10.1038/srep09819.

1511 Li, Pengfei, Annemarie C. De Vries, Nassim Kamar, Maikel P. Peppelenbosch y Qiuwei Pan. 2022.  
1512 "Seguimiento y gestión de la evolución del SARS-CoV-2 en poblaciones  
1513 inmunocomprometidas". *The Lancet Microbe* 3 (5):e325-e326. doi: 10.1016/s2666-  
1514 5247(22)00061-1.

1515 Linsenmeyer, M. E., S. Jefferson, M. Wolf, J. P. Matthews, P. G. Board y D. M. Woodcock. 1992.  
1516 "Niveles de expresión del gen *mdr1* y de los genes 2 y 2 y 3 de la glutatión S-transferasa y  
1517 respuesta a la quimioterapia en el mieloma múltiple". *British Journal of Cancer* 65 (3):471-  
1518 475. doi: 10.1038/bjc.1992.95.

1519 Liu, X., X. Liu, Y. Xu, Z. Xu, Y. Huang, S. Chen, S. Li, D. Liu, Z. Lin e Y. Li. 2020. "Relación ventilatoria en  
1520 pacientes con hipercápnico con ventilación mecánica con síndrome de dificultad respiratoria  
1521 aguda asociada a COVID-19". *Am J Respir Crit Care Med.* 201 (10):1297-1299. doi:  
1522 10.1164/rccm.202002-0373LE.

1523 Liu, Y., M. F. Wang, G. S. Luo, X. Qian, C. L. Wu, Y. Z. Zhang, B. Y. Chen, E. L. H. Leung e Y. J. Tang.  
1524 2020. "Experiencia del manejo de las vías respiratorias con N-acetilcisteína en el tratamiento  
1525 exitoso de un caso de condición crítica con COVID-19 Un informe de caso". *Medicina* 16  
1526 (99):e22577. doi:  
1527 10.1097/md.00000000000022577.

1528 Lortat-Jacob, H. y J. A. Grimaud. 1992. "La unión del interferón gamma al sulfato de heparán serestri  
1529 cted a los dominios similares a la heparina e involucra grupos carboxílicos, pero no N-  
1530 sulfatados". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Temas generales* 1117 (2):126-130. doi:  
1531 10.1016/03044165(92)90069-7.

1532 Ltd, Hope Pharmaceuticals. 2021. "Sodium thiosulfate solution for injection." Medicines.org.uk,  
1533 consultado en febrero. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7354/smpc>.

1534 Luo, P., Y. Liu, D. Liu y J. Li. 2021. "Perspectivas para el uso de N-acetilcisteína como fármaco  
1535 candidato para tratar el COVID-19". *Mini Rev Med Chem* 21 (3):268-272. doi:  
1536 10.2174/1389557520666201027160833.

1537 MacArthur, J. M., J. R. Bishop, K. I. Stanford, L. C. Wang, A. Bensadoun, J. L. Witztum y J. D. Esko.  
1538 2007. "Los proteoglicanos de sulfato de heparán hepático median el aclaramiento de  
1539 lipoproteínas ricas en triglicéridos independientemente de los miembros de la familia de  
1540 receptores de LDL". *Revista de Investigación Clínica* 117 (1):153-164. doi: 10.1172/jci29154.

1541 Madureira, A. R., C. I. Pereira, A. M. P. Gomes, M. E. Pintado y F. X. Malcata. 2007. "Bovine whey  
1542 proteins - Overview on their main biological properties." *Food Research International* 40  
1543 (10):1197-1211. doi: 10.1016/j.foodres.2007.07.005.

1544 Majerczak, J., M. Grandys, K. Duda, A. Zakrzewska, A. Balcerczyk, L. Kolodziejcki, D.  
1545 SzymoniakChochol, R. T. Smolenski, G. Bartosz, S. Chlopicki y J. A. Zoladz. 2017.  
1546 "Entrenamiento con enduranc e de intensidad moderada mejora la integridad de la capa  
1547 de glicocáliz endotelial en hombres jóvenes sanos". *Fisiología Experimental* 102 (1):70-85.  
1548 doi: 10.1113/ep085887.

1549 Marki, A., J. D. Esko, A. R. Pries y K. Ley. 2015. "Papel de la capa superficial endotelial en el  
1550 reconocimientode neutrófilos". *Revista de Biología de Leucocitos* 98 (4):503-515. doi:  
1551 10.1189/jlb.3MR0115-011R.

- 1552 Martin, L., P. Koczera, E. Zechendorf y T. Schuerholz. 2016. "El glicocáliz endotelial: nuevos enfoques  
1553 diagnósticos y terapéuticos en sepsis". *Biomed Res. Int.* 2016:3758278. doi:  
1554 10.1155/2016/3758278.
- 1555 Marutani, Eizo, Masanobu Morita, Shuichi Hirai, Shinichi Kai, Robert M. H. Grange, Yusuke Miyazaki,  
1556 Fumiaki Nagashima, Lisa Traeger, Aurora Magliocca, Tomoaki Ida, Tetsuro Matsunaga, Daniel  
1557 R. Flicker, Benjamin Corman, Naohiro Mori, Yumiko Yamazaki, Annabelle Batten, Rebecca Li,  
1558 Tomohiro Tanaka, Takamitsu Ikeda, Akito Nakagawa, Dmitriy N. Atochin, Hideshi Ihara,  
1559 Benjamin A. Olenchock, Xingguo Shen, Motohiro Nishida, Kenjiro Hanaoka, Christopher G.  
1560 Kevil, Ming Xian, Donald B. Bloch, Takaaki Akaike, Allyson G. Hindle, Hozumi Motohashi y  
1561 Fumito Ichinose. 2021. "El catabolismo de sulfuro mejora la lesión cerebral hipóxica".  
1562 *Nature Communications* 12 (1):3108. doi: 10.1038/s41467-021-23363-x.
- 1563 Mason, R. J. 2020. "Patogénesis de COVID-19 desde una perspectiva de biología celular". *European  
1564 Respiratory Journal* 55 (4):1-3. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
- 1565 Mason, Shaun A., Adam J. Trewin, Lewan Parker y Glenn D. Wadley. 2020. "Suplementos  
1566 antioxidantes y ejercicio de resistencia: evidencia actual y conocimientos mecanicistas".  
1567 *Redox Biology* 35. doi: 10.1016/j.redox.2020.101471.
- 1568 Meli, I. 2019. "Evaluar el papel de la albúmina en la formación de la capa de glicocáliz endotelial  
1569 utilizando un modelo microfluídico in vitro". Master of Science Department for BioMedical  
1570 Research (DBMR), Master of Science, Universidad de Berna, Alemania.
- 1571 Meyer, Megan e Ilona Jaspers. 2015. "Elequilibrio proteasa/antiproteasa determina la susceptibilidad  
1572 a la infección viral y puede ser modificado por antioxidantes nutricionales". *Am. J. Physiol. -  
1573 Célula pulmonar. Mol. Fisiol.* 308 (12):L1189-L1201. doi: 10.1152/ajplung.00028.2015.
- 1574 Meyerowitz, Eric A., Aaron Richterman, Isaac I. Bogoch, Nicola Low y Muge Cevik. 2021. "Hacia una  
1575 caracterización precisa y sistemática de la infección persistentemente asintomática por  
1576 SARS-CoV-2". *Lancet Infect Dis* 21 (6):e163-e169. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30837-9.
- 1577 Milani, Gregorio Paolo, Laura Dioni, Chiara Favero, Laura Cantone, Chiara Macchi, Serena Delbue,  
1578 Matteo Bonzini, Emanuele Montomoli y Valentina Bollati. 2020. "Seguimiento serológico de  
1579 sujetos asintomáticos por SARS-CoV-2". *Informes Científicos* 10:20048 doi: 10.1038/s41598-  
1580 02077125-8.
- 1581 Módis, Katalin, Ciro Coletta, Katalin Erdélyi, Andreas Papapetropoulos y Csaba Szabo. 2013. "La  
1582 producción intramitocondrial de sulfuro de hidrógeno por 3-mercaptopiruvato  
1583 sulfurtransferasa mantiene el flujo de electrones mitocondriales y apoya la bioenergética  
1584 celular". *FASEB J* 27 (2):601-611. doi: 10.1096/fj.12-216507.
- 1585 Mohammadi, S, M Najafi, H Hamzeiy, N Pezeshkian Maleki-Dizaji, M, H Sadeghi-Bazargani, M Darabi,  
1586 S Mostafalou, S Bohlooli y A. Garjani. 2012. "Efectos protectores del metilsulfonilmetano  
1587 sobre la hemodinámica y el estrés oxidativo en ratas hipertensas pulmonares inducidas por  
1588 monocrotalina". *Adv Pharmacol Sci.* 2012:507278. doi: 10.1155/2012/507278.
- 1589 Mohanty, R. R., B. M. Padhy, S. Das y B. R. Meher. 2021. "Potencial terapéutico de laetilcisteína N-ac  
1590 (NAC) en la prevención de la tormenta de citoquinas en COVID-19: revisión de la evidencia  
1591 actual". *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 25 (6):2802-2807. doi:  
1592 10.26355/eurrev\_202103\_25442.
- 1593 Nadanaka, S., E. Purunomo, N. Takeda, J. Tamura y H. Kitagawa. 2014. "Heparan sulfate containing  
1594 unsubstituted glucosamine residues: Biosynthesis and heparanase inhibitory activity".  
1595 *Glycobiología* 24 (11):1206-1206. doi: 10.1074/jbc. M113.545343.
- 1596 Nasi, A., S. McArdle, G. Gaudernack, G. Westman, C. Melief, J. Rockberg, R. Arens, D. Kouretas, J.  
1597 Sjolín y S. Mangsbo. 2020. "Las especies reactivas de oxígeno como iniciador de respuestas  
1598 inmunes innatas tóxicas en respuesta al SARS-CoV-2 en una población envejecida,  
1599 consideren la N-acetilcisteína como una intervención terapéutica temprana". *Informes  
1600 toxicológicos* 7:768-771. doi:

1601 10.1016/j.toxrep.2020.06.003.

1602 Nimni, M. E., B. Han y F. Córdoba. 2007. "¿Estamos obteniendo suficiente azufre en nuestra dieta?"

1603 *Nutrición y Metabolismo* 4 (24):1-12. doi: 10.1186/1743-7075-4-24.

1604 Odhaib, Samih A. y Hayder Al-Aubaidy. 2020. "Las propiedades fisicoquímicas y filogenéticas de doce

1605 modelos de glicoproteínas de espiga para SARS-CoV-2 de China, Irán y Túnez". *Plaza de*

1606 *investigación*: 1-12. doi: 10.21203/rs.3.rs-63469/v1.

1607 Olver, Richard E., John J. E. Haddad y Stephen C. Land. 2000. "El equilibrio antioxidante/pro-oxidante

1608 regula la sensibilidad redox HIF-1 $\alpha$  y NF- $\kappa$ B". *Revista de Química Biológica* 275 (28):21130-

1609 21139. doi: 10.1074/jbc.m000737200.

1610 Oshima, K., S. M. Haeger, J. A. Hippensteel, P. S. Herson y E. P. Schmidt. 2017. "Más que un

1611 biomarcador: las consecuencias sistémicas de los fragmentos de sulfato de heparán

1612 liberados durante la degradación de la capa superficial endotelial (Serie de conferencias

1613 Grover 2017)". *Circulación Pulmonar* 8 (1):2045893217745786. doi:

1614 10.1177/2045893217745786.

1615 Ou, Lingling, Bin Song, Huimin Liang, Jia Liu, Xiaoli Feng, Bin Deng, Ting Sun y Longquan Shao. 2016.

1616 "Toxicidad de las nanopartículas de la familia del grafeno: una revisión general de los

1617 orígenes y mecanismos". *Partícula y Fibra Toxicology* 13:57. doi: 10.1186/s12989-016-0168-

1618 y.

1619 Pandolfi, Sergio, Vincenzo Simonetti, Giovanni Ricevuti y Salvatore Chirumbolo. 2021. "Paracetamol

1620 en el tratamiento domiciliario de los primeros síntomas de COVID-19: ¿un posible enemigo

1621 en lugar de un amigo para pacientes de edad avanzada?" *Revista de Virología Médica* 93

1622 (10):5704-5706. doi:

1623 10.1002/jmv.27158.

1624 Paramasivan, Selvam, Sunil S. Adav, Sofong Cam Ngan, Rinkoo Dalan, Melvin Khee-Shing Leow, Hee

1625 Hwa Ho y Siu Kwan Sze. 2020. "La trioxidación de cisteína de albúmina sérica es un posible

1626 biomarcador de estrés oxidativo de la diabetes mellitus tipo 2". *Informes Científicos* 10

1627 (1):6475. doi:

1628 10.1038/s41598-020-62341-z.

1629 Paterson, R. W., R. L. Brown, L. Benjamin, R. Nortley, S. Wiethoff, T. Bharucha, D. L. Jayaseelan, G.

1630 Kumar, R. E. Raftopoulos, L. Zambreanu, V. Vivekanandam, A. Khoo, R. Gerald, K.

1631 Chinthapalli, E. Boyd, H. Tuzlali, G. Price, G. Christofi, J. Morrow, P. McNamara, B.

1632 McLoughlin, S. T. Lim, P. R. Mehta, V. Levee, S. Keddie, W. Yong, S. A. Trip, A. J. M. Foulkes,

1633 G. Hotton, T. D. Miller, A. D. Everitt, C. Carswell, N. W. S. Davies, M. Yoong, D. Attwell, J.

1634 Sreedharan, E. Silber, J. M. Schott, A. Chandratheva, R. J. Perry, R. Simister, A. Checkley, N.

1635 Longley, S. F. Farmer, F. Carletti, C. Houlihan, M. Thom, M. P. Lunn, J. Spillane, R. Howard, A.

1636 Vincent, D. J. Werring, C. Hoskote, H. R. Jager, H. Manji y M. S. Zandi. 2020. "El espectro

1637 emergente de la neurología COVID-19: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio".

1638 *Cerebro* 143:3104-3120. doi: 10.1093/cerebro/awaa240.

1639 Pecora, F., B. Gualeni, A. Forlino, A. Superti-Furga, R. Tenni, G. Cetta y A. Rossi. 2006. "Contribución

1640 in vivo del aminoácido azufre a la sulfatación de proteoglicanos del cartílago". *Revista*

1641 *Bioquímica* 398:509-514. doi: 10.1042/bj20060566.

1642 Peerboom, Nadia, Stephan Block, Noomi Altgarde, Olov Wahlsten, Stephanie Moeller, Matthias

1643 Schnabelrauch, Edward Trybala, Tomas Bergstrom y Marta Bally. 2017. "Cinética de unión y

1644 movilidad lateral del VHS-1 en glicosaminoglicanos sulfatados al final injertados". *Revista*

1645 *Biofísica* 113 (6):1223-1234. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.028.

1646 Pham, Tuan Anh, Jeong Sik Kim, Jeong Su Kim y Yeon Tae Jeong. 2011. "Reducción en un solo paso

1647 del óxido de grafeno con l-glutatinión". *Coloides y Superficies A: Aspectos Fisicoquímicos y de*

1648 *Ingeniería* 384 (1-3):543-548. doi: 10.1016/j.colsurfa.2011.05.019.

1649 Piñeiro-Carrero, V.M., y E.O. Piñeiro. 2004 "Hígado". *Pediatría* 113:1097-106.

- 1650 Poe, F. L. y J. Corn. 2020. "N-acetilcisteína: un agente terapéutico potencial para el SARS-CoV-2".  
1651 *Hipótesis médicas* 143:109862. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
- 1652 Polonikov, Alexey. 2020. "La deficiencia endógena de glutatión como la causa más probable de  
1653 manifestaciones graves y muerte en pacientes con COVID-19". *Acs Enfermedades*  
1654 *Infeciosas* 6 (7):1558-1562. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00288.
- 1655 Puyo, C, D Kreig, V Saddi, E Ansari y O Prince. 2020. "Informe de caso: Uso de hidroxicloroquina y N-  
1656 acetilcisteína para el tratamiento de un paciente con COVID-19 [versión 2; revisión por  
1657 pares: 2 no aprobados]". *F1000Research* 9:491. doi: 10.12688/f1000research.23995.2.
- 1658 Qaswal, Abdallah Barjas, Aiman Suleiman, Hasan Guzu, Taima'A Harb y Bashir Atiyat. 2021. "El papel  
1659 potencial del litio como antiviral contra el SARS-CoV-2 a través de la despolarización de la  
1660 membrana: revisión e hipótesis". *Scientia Pharmaceutica* 89 (1):11. doi:  
1661 10.3390/scipharm89010011.
- 1662 Rangel-Mendez, J. A. y R. E. Moo-Puc. 2020. "La N-acetilcisteína como tratamiento potencial para  
1663 COVID-19". *Microbiología futura* 15 (11):959-962. doi: 10.2217/fmb-2020-0074.
- 1664 Reitsma, S., D. W. Slaaf, H. Vink, Mamj van Zandvoort y Mgao Egbrink. 2007. "El glicocáliz endotelial:  
1665 composición, funciones y visualización". *Pflug. Arco. Euro. J. Fisiológico*. 454 (3):345-359.  
1666 doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
- 1667 Rizzo, Alicia N., Sarah M. Haeger, Kaori Oshima, Yimu Yang, Alison M. Wallbank, Ying Jin, Marie  
1668 Lettau, Lynda A. McCaig, Nancy E. Wickersham, J. Brennan McNeil, Igor Zakharevich, Sarah  
1669 A. McMurtry, Christophe J. Langouët-Astrié, Katrina W. Kopf, Dennis R. Voelker, Kirk C.  
1670 Hansen, Ciara M. Shaver, V. Eric Kerchberger, Ryan A. Peterson, Wolfgang M. Kuebler,  
1671 Matthias Ochs, Ruud A. W. Veldhuizen, Bradford J. Smith, Lorraine B. Ware, Julie A.  
1672 Bastarache y Eric P. Schmidt. 2021. "La degradación del glicocáliz epitelial alveolar media la  
1673 disfunción del surfactante y contribuye al síndrome de dificultad respiratoria aguda". *JCI*  
1674 *Insight*. doi: 10.1172/jci.insight.154573.
- 1675 Rodriguez, E. A., X. Li, H. J. Lehmler, L. W. Robertson y M. W. Duffel. 2016. "La sulfatación de bifenilos  
1676 policlorados inferiores aumenta su afinidad por los principales sitios de unión a  
1677 medicamentos de la albúmina sérica humana". *Ciencia y Tecnología Ambiental* 50  
1678 (10):5320-5327. doi:  
1679 10.1021/acs.est.6b00484.
- 1680 Rogliani, P., M. G. Matera, C. Page, E. Puxeddu, M. Cazzola y L. Calzetta. 2019. "Perfil de eficacia y  
1681 seguridad de los agentes mucolíticos/antioxidantes en la enfermedad pulmonar obstructiva  
1682 crónica: un análisis comparativo entre erdoseína, carbocisteína y N-acetilcisteína".  
1683 *Investigación científica* 20 (1):104. doi: 10.1186/s12931-019-1078-y.
- 1684 Ronchetti, Simona, Emira Ayroldi, Erika Ricci, Marco Gentili, Graziella Migliorati y Carlo Riccardi.  
1685 2021. "Un vistazo al uso de glucocorticoides en enfermedades inflamatorias y autoinmunes  
1686 raras: ¿Siguen siendo una herramienta farmacológica indispensable?" *Fronteras en*  
1687 *Inmunología* 11:613435. doi: 10.3389/fimmu.2020.613435.
- 1688 Rosado, Joemerson Osório, Mirian Salvador y Diego Bonatto. 2007. "Importancia de la vía de  
1689 transulfuración en la prevención y prevención del cáncer". *Bioquímica Molecular y Celular*  
1690 301 (1-2):1-12. doi: 10.1007/s11010-006-9389-y.
- 1691 Saadat, M. 2020. "La morbilidad y mortalidad de COVID-19 se correlacionan con el polimorfismo  
1692 lle105Val glutatión S-transferasa P1". *Egipto. J. Med. Zumbido. Genet.* 21 (1):52. doi:  
1693 10.1186/s43042-020-00094-0.
- 1694 Sansone, Clementina, Christophe Brunet, Douglas M. Noonan y Adriana Albini. 2020. "Antioxidantes  
1695 de algas marinas como vectores potenciales para el control de enfermedades virales".  
1696 *Antioxidantes* 9 (5):392. doi: 10.3390/antiox9050392.
- 1697 Sarzani, Riccardo, Francesco Spannella, Federico Giulietti, Chiara Di Pentima, Piero Giordano y  
1698 Andrea Giacometti. 2022. "Posible daño del uso indebido de medicamentos glucocorticoides

1699 en la fase temprana de la infección por SARS-CoV-2: una revisión narrativa de la evidencia".  
1700 *Medicina Interna y de Emergencia* 17 (2):329-338. doi: 10.1007/s11739-021-02860-3.

1701 Schloss, J., M. Leach, D. Brown, N. Hannan, P. Kendall-Reed y A. Steel. 2020. "Los efectos de la  
1702 cisteína nacetil en las infecciones respiratorias virales agudas en humanos: una revisión  
1703 rápida". *Adv Integr Med* 7 (4):232-239. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.006.

1704 Sen, C. K. 1999. "Homeostasis del glutatión en respuesta al entrenamiento con ejercicios y  
1705 suplementos nutricionales". *Bioquímica Molecular y Celular* 196 (1-2):31-42. doi:  
1706 10.1023/a:1006910011048.

1707 Senhaji, Nezha, Yaya Kassogue, Mina Fahimi, Nadia Serbati, Wafaa Badre y Sellama Nadifi. 2015.  
1708 "Polimorfismos genéticos del gen de resistencia a múltiples fármacos-1 (MDR1 /ABCB1) y el  
1709 gen de la glutatión-Stransferasa y el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal entre  
1710 pacientes marroquíes". *Mediadores de la inflamación* 2015:1-8. doi: 10.1155/2015/248060.

1711 Sestili, P., y C. Fimognari. 2020. "Consumo de glutatión inducido por paracetamol: ¿Existe un vínculo  
1712 con la enfermedad grave de COVID-19?" *Frente a la farmacol* 11:579944. doi:  
1713 10.3389/fphar.2020.579944.

1714 Sethia, Rahul, Manya Prasad, Soumya Jagannath Mahapatra, Neeraj Nischal, Manish Soneja, Pramod  
1715 Garg y Shalimar. 2020. "Eficacia de la famotidina para COVID-19: una revisión sistemática y  
1716 un metanálisis". *medRxiv* 20203463. doi: 10.1101/2020.09.28.20203463.

1717 Sharthiya, H., C. Seng, T. H. Van Kuppevelt, V. Tiwari y M. Fornaro. 2017. "Interacción HSV-1 con el  
1718 sulfato de heparán 3O-sulfatado en explantes DRG derivados de ratones y perfiles de  
1719 marcadores inflamatorios durante la infección del virus". *Revista de Neurovirología* 23  
1720 (3):483-491. doi:  
1721 10.1007/s13365-017-0521-4.

1722 Shekh, Shamasoddin, K. Kasi Amarnath Reddy y Konkallu Hanumae Gowd. 2021. "In silico allicin  
1723 induced S-thioallylation of SARS-CoV-2 main protease". *J. Azufre Chem.* 42 (1):109-120. doi:  
1724 10.1080/17415993.2020.1817457.

1725 Shi, Z. C. y C. A. Puyo. 2020. "N-acetilcisteína para combatir covid-19: una revisión de la evidencia".  
1726 *Terapéutica y Gestión de Riesgos Clínicos* 16:1047-1054. doi: 10.2147/tcrm. Expediente  
1727 S273700.

1728 Simeonovic, Charmaine J., Sarah K. Popp, Lora M. Starrs, Debra J. Brown, Andrew F. Ziolkowski,  
1729 Barbara Ludwig, Stefan R. Bornstein, J. Dennis Wilson, Alberto Pugliese, Thomas W. H. Kay,  
1730 Helen E. Thomas, Thomas Loudovaris, Fui Jiun Choong, Craig Freeman y Christopher R.  
1731 Parish. 2018. "La pérdida de sulfato de heparán intraligando es un marcador altamente  
1732 sensible de la progresión de la diabetes tipo 1 en humanos". *Plos One* 13 (2):e0191360. doi:  
1733 10.1371/journal.pone.0191360.

1734 Smits, N. C., N. W. Shworak, P. N. R. Dekhuijzen y T. H. van Kuppevelt. Año 2010. "Heparán sulfatos  
1735 en el pulmón: estructura, diversidad y papel en el enfisema pulmonar". *Anat Rec Adv Integr*  
1736 *Anat Evol Biol* 293 (6):955-967. doi: 10.1002/ar.20895.

1737 Song, S., H. R. Peng, Q. L. Wang, Z. Q. Liu, X. P. Dong, C. R. Wen, C. Q. Ai, Y. J. Zhang, Z. F. Wang y B.  
1738 W. Zhu. 2020. "Actividades inhibitorias de polisacáridos sulfatados marinos contra el SARS-  
1739 CoV-  
1740 2." *Alimentos y función* 11 (9): 7415-7420. doi: 10.1039 / d0fo02017f.

1741 Sousa-Lima, I., S. Y. Park, M. Chung, H. J. Jung, M. C. Kang, J. M. Gaspar, J. A. Seo, M. P. Macedo, K. S.  
1742 Park, C. Mantzoros, S. H. Lee e Y. B. Kim. 2016. "El metilsulfonilmetano (MSM), un  
1743 compuesto organosulfurado, es eficaz contra los trastornos metabólicos inducidos por la  
1744 obesidad en ratones". *Metab. Clin. Exp.* 65 (10):1508-1521. doi:  
1745 10.1016/j.metabol.2016.07.007.

1746 Sterner, JH y G Medes. 1936. "El efecto de ciertos compuestos de azufre en la coagulación de la  
1747 sangre". *Revista Americana de Fisiología* 117 (1):92-101. doi:

1748 10.1152/ajplegacy.1936.117.1.92.

1749 Stopschinski, Barbara E., Brandon B. Holmes, Gregory M. Miller, Victor A. Manon, Jaime  
1750 VaquerAlicea, William L. Prueitt, Linda C. Hsieh-Wilson y Marc I. Diamond. 2018. "Se  
1751 requieren patrones específicos de longitud de cadena de glicosaminoglicanos y sulfatación  
1752 para la absorción celular de tau frente a agregados de  $\alpha$ -sinucleína y  $\beta$ -amiloid". *Revista de*  
1753 *Química Biológica* 293 (27):10826-10840. doi: 10.1074/jbc.ra117.000378.

1754 Suzuki, K., H. Okada, G. Takemura, C. Takada, A. Kuroda, H. Yano, R. Zaikokuji, K. Morishita, H.  
1755 Tomita, K. Oda, S. Matsuo, A. Uchida, T. Fukuta, S. Sampei, N. Miyazaki, T. Kawaguchi, T.  
1756 Watanabe, T. Yoshida, H. Ushikoshi, S. Yoshida, Y. Maekawa y S. Ogura. 2019. "Neutrophil  
1757 elastase daña el glicocáliz endotelial pulmonar en la endotoxemia experimental inducida por  
1758 lipopolisacáridos". *American Journal of Pathology* 189 (8):1526-1535. doi:  
1759 10.1016/j.ajpath.2019.05.002.

1760 Szabo, Csaba, Celine Ransy, Katalin Modis, Mireille Andriamihaja, Baptiste Murghes, Ciro Coletta,  
1761 Gabor Olah, Kazunori Yanagi y Frederic Bouillaud. 2014. "Regulación de la función  
1762 bioenergética mitocondrial por sulfuro de hidrógeno. Parte I. Mecanismos bioquímicos y  
1763 fisiológicos". *British Journal of Pharmacology* 171 (8):2099-2122. doi: 10.1111/bph.12369.

1764 Taher, A., M. Lashgari, L. Sedighi, F. Rahimi-bashar, J. Poorolajal y M. Mehrpooya. 2021. "Un estudio  
1765 piloto sobre el tratamiento intravenoso con N-acetilcisteína en pacientes con síndrome de  
1766 dificultad respiratoria aguda asociada a COVID19 de leve a moderado". *Informes*  
1767 *farmacológicos* 73 (6):1650-1659. doi: 10.1007/s43440-021-00296-2.

1768 Tahir Ul Qamar, Muhammad, Safar M. Alqahtani, Mubarak A. Alamri y Ling-Ling Chen. 2020. "Bases  
1769 estructurales del descubrimiento de fármacos SARS-CoV-2 3CL pro y anti-COVID-19 a partir  
1770 de plantas medicinales". *J. Pharm. Anal.* 10 (4):313-319. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.009.

1771 Tandon, R., J. S. Sharp, F. M. Zhang, V. H. Pomin, N. M. Ashpole, D. Mitra, W. H. Jin, H. Liu, P. Sharma,  
1772 R. J. Linhardt y M. G. McCandless. 2021. "Inhibición efectiva de la entrada de SARS-CoV-2 por  
1773 heparina y derivados de enoxaparina". *Revista de Virología* 95 (3):e01987-20. doi:  
1774 10.1128/jvi.01987-20.

1775 Targosz-Korecka, Marta, Agata Kubisiak, Damian Kloska, Aleksandra Kopacz, Anna Grochot-Przeczek  
1776 y Marek Szymonski. 2021. "El glicocáliz endotelial protege la interacción de la proteína  
1777 espiga del SARS-CoV-2 con los receptores ACE2". *Informes científicos* 11 (1):1-13. doi:  
1778 10.1038/s41598-02191231-1.

1779 Taylor, E. W. y W. Radding. 2020. "Entendiendo el selenio y el glutatión como factores antivirales en  
1780 COVID-19: ¿La proteasa viral M(pro) se dirige a las selenoproteínas del huésped y la síntesis  
1781 de glutatión?" *Frontiers in Nutrition* 7:143. doi: 10.3389/fnut.2020.00143.

1782 Thacker, B. E., D. Xu, R. Lawrence y J. D. Esko. 2014. "Heparan sulfate 3-O-sulfation: A rare  
1783 modification in search of a function". *Matrix Biology* 35:60-72. doi:  
1784 10.1016/j.matbio.2013.12.001.

1785 Thibault, R., M. Coeffier, F. Joly, J. Bohe, S. M. Schneider y P. Dechelotte. 2021. "Cómo la epidemia de  
1786 Covid19 está desafiando nuestra práctica en nutrición clínica: retroalimentación desde el  
1787 campo".  
1788 *Revista Europea de Nutrición Clínica* 75 (3):407-416. doi: 10.1038/s41430-020-00757-6.

1789 Thomas, C. V., J. L. Sackrisson, U. S. Ryan y S. D. Luikart. 1987. "Efectos de la colchicina sobre la  
1790 producción de glicosaminoglicanos sulfatados y el desprendimiento celular en células  
1791 endoteliales pulmonares precapilares". *Tejido y célula* 19 (5):617-624. doi: 10.1016/0040-  
1792 8166(87)90069-3.

1793 Tiwari, Vaibhav, Ritesh Tandon, Nehru Viji Sankaranarayanan, Jacob Beer, Ellen Kohlmeir, Michelle  
1794 Swanson-Mungerson, y Umesh Desai. 2020. "Reconocimiento preferencial y antagonismo de  
1795 la unión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 al sulfato de heparán 3-O-sulfatado".  
1796 *bioRxiv [Preimpresión]* 8:331751. doi: 10.1101/2020.10.08.331751.

1797 Trowbridge, J. M. y R. L. Gallo. 2002. "Dermatan sulfate: new functions from an old  
1798 glycosaminoglycan." *Glicobiología* 12 (9):117R-125R. doi: 10.1093/glycob/cwf066.

1799 Uchimido, R., E. P. Schmidt y N. I. Shapiro. 2019. "El glicocáliz: una nueva diana diagnóstica y  
1800 terapéutica en sepsis". *Cuidados críticos* 23 (16):1-12. doi: 10.1186/s13054-018-2292-6. van der  
1801 Merwe, Marie y Richard J. Bloomer. 2016. "La influencia del metilsulfonilmetano en la liberación de  
1802 citoquinas asociadas a la inflamación antes y después del ejercicio extenuante". *J Sports Med*  
1803 2016:7498359-7498359. doi: 10.1155/2016/7498359.

1804 van Gemst, J. J., M. Kouwenberg, Alwmm Rops, T. H. van Kuppevelt, J. H. Berden, T. J. Rabelink, M. A.  
1805 Loeven, y J. van der Vlag. 2018. "La unión diferencial de las quimiocinas CXCL1, CXCL2 y CCL2  
1806 a las células endoteliales glomerulares de ratón revela especificidad para distintos dominios  
1807 de sulfato de heparán". *Plos One* 13 (9):e0201560. doi: 10.1371/journal.pone.0201560.

1808 vanDet, N. F., J. vandenBorn, J. T. Tamsma, N. A. M. Verhagen, J. H. M. Berden, J. A. Bruijn, M. R.  
1809 Daha y F. J. vanderWoude. 1996. "Efectos de la glucosa alta en la producción de  
1810 proteoglicano sulfato de heparán por células mesangiales y epiteliales". *Kidney International*  
1811 49 (4):10791089. doi: 10.1038/ki.1996.157.

1812 Vanpouille, C., A. Deligny, M. Delehedde, A. Denys, A. Melchior, X. Lienard, M. Lyon, J. Mazurier, D.  
1813 G. Fernig y F. Allain. 2007. "La secuencia de ulfato de heparina/heparánque interactúa con la  
1814 ciclofilina B contiene un residuo de glucosamina N-no sustituido 3-O-sulfatado". *Revista de*  
1815 *Química Biológica* 282 (33):24416-24429. doi: 10.1074/jbc. M701835200.

1816 Varga, Zsuzsanna, Andreas J. Flammer, Peter Steiger, Martina Haberecker, Rea Andermatt, Annelies  
1817 S. Zinkernagel, Mandeep R. Mehra, Reto A. Schuepbach, Frank Ruschitzka y Holger Moch.  
1818 2020. "Infección de células endoteliales y endotelitis en COVID-19". *Lancet* 395  
1819 (10234):14171418. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5.

1820 Varki, Ajit. 2017. "Roles biológicos de los glicanos". *Glicobiología* 27 (1):3-49. doi:  
1821 10.1093/glycob/cww086.

1822 Velusamy, R. K. y R. Tamizhselvi. 2018. "Efecto protector del metilsulfonilmetano en la pancreatitis  
1823 aguda inducida por caerulein y la lesión pulmonar asociada en ratones". *Revista de*  
1824 *Farmacia y Farmacología* 70 (9):1188-1199. doi: 10.1111/jphp.12946.

1825 Veraldi, N., N. Zougari y A. de Agostini. 2020. "El desafío de modular la rotación de heparán sulfato  
1826 por derivados de heparina multiobjetivo". *Moléculas* 25 (2). doi:  
1827 10.3390/moléculas25020390.

1828 Vernekar, Amit A. y Govindasamy Mughesh. 2013. "La reducción catalítica de nanoláminas de óxido  
1829 de grafeno por miméticos de glutatión peroxidasa revela un nuevo motivo estructural en el  
1830 óxido de grafeno". *Chemistry – A European Journal* 19 (49):16699-16706. doi:  
1831 10.1002/chem.201303339.

1832 Wehbe, Zena, Maya Wehbe, Rabah Iratni, Gianfranco Pintus, Hassan Zaraket, Hadi M. Yassine y Ali H.  
1833 Eid. 2021. "Reutilización de la ivermectina para COVID-19: aspectos moleculares y  
1834 posibilidades terapéuticas". *Fronteras en Inmunología* 12:663586. doi:  
1835 10.3389/fimmu.2021.663586.

1836 Weidenfeld, S., y W. M. Kuebler. 2018. "Arrojando la primera luz sobre el glicocáliz epitelial alveolar".  
1837 *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 59 (3):283-284. doi:  
1838 10.1165/rcmb.2018-0108ED.

1839 Wilkinson, L. J. y R. H. Waring. 2002. "Cisteína dioxigenasa: modulación de la expresión en líneas  
1840 celulares humanas por citoquinas y control de la producción de sulfato". *Toxicología in Vitro*  
1841 16 (4):481483. doi: 10.1016/s0887-2333(02)00031-0.

1842 Wong, Kon Ken, Shaun Wen Huey Lee y Kok Pim Kua. 2021. "N-acetilcisteína como terapia adyuvante  
1843 para COVID-19 – Una perspectiva sobre el estado actual de la evidencia". *J. Inflamm. Res.*  
1844 14:2993-3013. doi: 10.2147/jir.s306849.

1845 Xi, Xueyan, Yang Guo, Min Zhu, Yuhui Wei, Gang Li, Boyu Du y Yunfu Wang. 2021. "Una mayor  
1846 expresión de la proteína quimiotáctica 1 de monocitos en pacientes con COVID-19 leve  
1847 podría estar correlacionada con la inhibición de la señalización de IFN tipo I". *Revista de*  
1848 *Virología* 18 (1). doi:  
1849 10.1186/s12985-020-01478-9.

1850 Xu, C. F., A. R. Wu e Y. Z. Shen. 2008. "Effects of N-acetylcysteine on mRNA expression of monocyte  
1851 chemotactic protein and macrophage inflammatory protein 2 in acute necrotizing  
1852 pancreatitis: experiment with rats". *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 88 (10):711-5.

1853 Yarandi, S. S., V. M. Zhao, G. Hebbat y T. R. Ziegler. 2011. "Composición de aminoácidos en nutrición  
1854 parenteral: ¿cuál es la evidencia?" *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*  
1855 14 (1):75-82. doi: 10.1097/MCO.0b013e328341235a.

1856 Yasuda, S., S. Idell, J. Fu, G. Carter, R. Snow y M. C. Liu. 2007. "Tóxicos del humo del cigarrillo como  
1857 sustratos e inhibidores de los CALC citosólicos humanos". *Toxicología y Farmacología*  
1858 *Aplicada* 221 (1):13-20. doi: 10.1016/j.taap.2007.02.013.

1859 Yates, P. A., S. A. Newman, L. J. Oshry, R. H. Glassman, A. M. Leone y E. Reichel. 2020. "Tratamiento  
1860 con doxiciclina de pacientes COVID-19 positivos de alto riesgo con enfermedad pulmonar  
1861 comórbida". *Avances terapéuticos en enfermedades respiratorias* 14. doi:  
1862 10.1177/1753466620951053. Yeoh, Yun Kit, Tao Zuo, Grace Chung-Yan Lui, Fen Zhang, Qin Liu, Amy  
1863 Yi Li, Arthur Ck Chung, Chun Pan Cheung, Eugene Yk Tso, Kitty Sc Fung, Veronica Chan, Lowell Ling,  
1864 Gavin Joynt, David  
1865 Shu-Cheong Hui, Kai Ming Chow, Susanna So Shan Ng, Timothy Chun-Man Li, Rita Wy Ng,  
1866 Terry Cf Yip, Grace Lai-Hung Wong, Francis Kl Chan, Chun Kwok Wong, Paul Ks Chan y Siew C.  
1867 Ng. 2021. "La composición de la microbiota intestinal refleja la gravedad de la enfermedad y  
1868 las respuestas inmunes disfuncionales en pacientes con COVID-19". *Gut* 70 (4):698-706. doi:  
1869 10.1136/gutjnl2020-323020.

1870 Yu, Zanzhe, Leyi Gu, Huihua Pang, Yan Fang, Hao Yan y Wei Fang. 2015. "Tiosulfato de sodio: un  
1871 tratamiento emergente para la calcifilaxis en pacientes en diálisis". *Representante del caso*  
1872 *Nephrol. Marcar.* 5 (1):7782. doi: 10.1159/000380945.

1873 Yuki, K., M. Fujiogi y S. Koutsogiannaki. 2020. "Fisiopatología COVID-19: una revisión". *Inmunología*  
1874 *Clínica* 215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.

1875 Zakharov, Sergey, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblík, Pavel Kuthan, Pavel yourban,  
1876 Tomas Navratil y Daniela Pelclova. 2015. "Uso exitoso de hidroxocobalamina y tiosulfato de  
1877 sodio en la intoxicación aguda por cianuro: un informe de caso con seguimiento". *Clin*  
1878 *básico. Farmacol. Toxicol.* 117 (3):209-212. doi: 10.1111/bcpt.12387.

1879 Zhan, M., R. M. Doerfler, D. W. Xie, J. Chen, H. Y. Chen, C. J. Diamantidis, M. Rahman, A. C. Ricardo, J.  
1880 Sondheimer, L. Strauss, L. A. Wagner, M. R. Weir y J. C. Fink. 2020. "Asociación de opioides y  
1881 fármacos antiinflamatorios no esteroideos con resultados en ERC: Hallazgos del estudio CRIC  
1882 (Chronic Renal Insufficiency Cohort)". *American Journal of Kidney Diseases* 76 (2):184193.  
1883 doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.010.

1884 Zhang, Kezhong y Randal J. Kaufman. 2008. "Del estrés endoplásmico-retículo al responsatorio  
1885 inflamatorio". *Naturaleza* 454 (7203):455-462. doi: 10.1038/nature07203.

1886 Zhou N, Yang X, Huang A y Chen Z. 2020. "El mecanismo potencial de la N-acetilcisteína en el  
1887 tratamiento de COVID-19". *Curr Pharm Biotechnol.* 22 (12):1584-1590. doi:  
1888 10.2174/1389201021999201228212043.

1889 Zuo, Yu, Mark Warnock, Alyssa Harbaugh, Srilakshmi Yalavarthi, Kelsey Gockman, Melanie Zuo,  
1890 Jacqueline A. Madison, Jason S. Knight, Yogendra Kanthi y Daniel A. Lawrence. 2020.  
1891 "Activador del plasminógeno tisular plasmático e inhibidor del activador del plasminógeno-1  
1892 en pacientes hospitalizados con COVID-19". *medRxiv [Preimpresión]*  
1893 5:2020.08.29.20184358. doi:

1894 10.1101/2020.08.29.20184358.

1895 崔大祥, 高昂, 梁辉, 田静, 李雪玲, 沈琦. 2020. Toma de la vacuna recombinante contra el  
1896 coronavirus nano

1897 óxido de grafeno como portador. editado por Shanghai National Engineering Research  
1898 Center for Nanotechnology Co Ltd. Patente CN112220919A. China.

1899

Accepted Manuscript