



Metabolismo de los compuestos donadores de un carbono en la COVID-19

Autores: Yasnay Jorge Saínz^I, Raúl Aguilera Rodríguez^{II}, Luis E. Almaguer Mederos^{III}

^I Especialista de 1^{er} grado en Medicina General integral y Bioquímica Clínica. Doctora en Medicina. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Cuello". Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba. E-mail: yjorgesainz@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0755-727X>.

^{II} Especialista de 1^{er} grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Profesor Asistente. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba. E-mail: raulaguilerarodriguezmd@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1905-2201>.

^{III} Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Profesor Titular. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba. E-mail: lalmaguermederos@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0887-2359>.

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Se ha sugerido que el metabolismo del folato, tiene roles de importancia en la fisiopatología de la enfermedad.

Objetivo: Reflejar la relevancia del metabolismo del folato para la COVID-19, destacando su significación fisiopatológica y clínica y sus implicaciones terapéuticas.

Material y Métodos: Se consultaron bases de datos especializadas en biomedicina entre los meses de enero-julio 2021. Se empleó la búsqueda avanzada para la selección de los artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo.

Desarrollo: Se identificaron evidencias derivadas de estudios *in silico*, epidemiológicos o experimentales, que sugieren la implicación del metabolismo del folato en la fisiopatología de la COVID-19. Se ha comprobado que análogos del folato tienen el

potencial de interactuar con componentes clave del SARS-CoV-2 e interferir con su capacidad infectiva y su ciclo replicativo. Se ha demostrado que inhibidores de este metabolismo interfieren con el ciclo replicativo del SARS-CoV-2.

Conclusiones: El metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica, clínica y terapéutica para la COVID-19. Se requiere confirmar las evidencias disponibles, caracterizar los mecanismos moleculares implicados y comprobar la eficacia de intervenciones terapéuticas potenciales basadas en la modulación de esta ruta metabólica.

Palabras claves: Biomarcador, COVID-19, folato, homocisteína, metabolismo.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que emergió en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y que se convirtió rápidamente en una pandemia a nivel mundial, provocando serias afectaciones económicas y a la salud pública.⁽¹⁾ Hasta la fecha del 20 de julio de 2021 se reportaban 190 millones de casos desde el inicio de la pandemia, con un total de cuatro millones de muertes a nivel mundial.⁽²⁾

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus con un genoma consistente en una molécula de ARN unicatenaria de orientación positiva, que ha evolucionado de modo continuo en diferentes linajes. Entre las nuevas variantes que han ido surgiendo se incluyen la Británica B.1.1.7 (Alfa), la Sudafricana B.1.351 (Beta), la Brasileña P.1 (Gamma), las Californianas B.1.427 y B.1.429 (Epsilon) y la India B.1.617 (Delta). Estas variantes son consideradas como "Variantes de Preocupación", dado que se asocian a un incremento de la transmisibilidad y gravedad.⁽³⁾ Hasta la fecha, la variante Alfa ha sido reportada en 180 países, la Beta en 130, la Gamma en 78 y la Delta en 124 países. Esta última es la más agresiva de las variantes detectadas hasta el momento y muestra una rápida diseminación a nivel mundial.⁽²⁾

Los principales síntomas de la COVID-19 son la fiebre, tos seca, fatiga, dolor en el pecho, disnea leve, dolores musculares, dolor de garganta y de cabeza, conjuntivitis y anosmia. Pueden ocurrir otras manifestaciones respiratorias no específicas que pueden provocar insuficiencia respiratoria con desenlace fatal.⁽⁴⁾ También se han reportado manifestaciones neurológicas, oftálmicas, dermatológicas, cardiovasculares, reumatológicas, renales, gastrointestinales y hepáticas adicionales, asociadas a esta enfermedad.⁽⁵⁾

Aunque no se dispone de cura para la COVID-19, se han empleado varias estrategias para el tratamiento de los pacientes afectados, aunque con efectos terapéuticos muy

limitados. Entre las estrategias utilizadas se incluye el uso de fármacos antivirales (p.ej., remdesivir, lopinavir/ritonavir) o anti-maláricos (p.ej., cloroquina, hidroxiclороquina), inmuno-estimulantes (p.ej., interferones) y el uso de plasma convalescente.⁽⁶⁾También se han desarrollado varias vacunas terapéuticas con autorización para uso de emergencia, basadas en vectores virales replicativos o no replicativos, ADN, ARN o subunidades proteicas, con moderada a elevada eficacia en la prevención del contagio, de la evolución a formas graves o de fallecimiento a causa de la enfermedad.⁽⁷⁾Sin embargo, el continuo surgimiento de nuevas variantes del SARS-CoV-2, el desconocimiento de aspectos claves de la fisiopatología molecular de la COVID-19 y la carencia de biomarcadores de gravedad con validez analítica y utilidad clínica, suponen un serio desafío al desarrollo de estrategias terapéuticas curativas efectivas. En consecuencia, se requiere continuar profundizando en los mecanismos moleculares asociados a la COVID-19, que permita la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

Recientemente se ha propuesto que el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato podría representar un componente clave de la fisiopatología molecular de la COVID-19, con potenciales implicaciones clínicas y terapéuticas.⁽⁸⁻¹²⁾ Esta ruta metabólica es de vital importancia para diversos procesos fisiológicos a nivel celular, incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos por medio de la biosíntesis de purinas y timidina, la homeostasis de aminoácidos (glicina, metionina y serina), la regulación epigenética y la defensa antioxidante.⁽¹³⁾ Alteraciones en esta ruta metabólica se han asociado a enfermedades cardiovasculares, hepáticas, oncológicas y neurodegenerativas, entre otras.^(13,14) Adicionalmente, la disfunción del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato ha sido vinculada a la aparición de infecciones virales y bacterianas con evoluciones tórpidas y presentaciones clínicas graves,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ lo que pudiera deberse a los importantes roles del folato en la respuesta inmune innata y adquirida mediada por linfocitos T citotóxicos y colaboradores y por la producción de anticuerpos.⁽¹⁸⁾

Aun cuando existen varios reportes que sugieren la implicación del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en la fisiopatología molecular de la COVID-19, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa o poco sistematizada. En consecuencia, el objetivo de la presente investigación es reflejar la relevancia del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato para la COVID-19, destacando su significación clínica, fisiopatológica y terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura entre los meses de enero a julio de 2021. Se consultaron las bases de datos *PubMed*, *EBSCO*, *Clinicalkey*, *Scopus*, *Embase* y *HighWire*, en busca de artículos publicados sobre el tema de investigación. Los siguientes criterios de búsqueda fueron utilizados: "COVID-19", "nuevo coronavirus 2019", "2019-nCoV", "ácido fólico", "folato", "metabolismo de compuestos de un carbono", "homocisteína", "vitamina B₆", "vitamina B₉", "vitamina B₁₂" y sus equivalentes en inglés. Se emplearon los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Fueron realizadas búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio, para evitar la pérdida de información relevante. Una vez escogida la bibliografía, fue realizado un análisis de contenido de los diferentes artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Fueron incluidas todas las referencias encontradas correspondientes a estudios *in silico*, epidemiológicos o experimentales, publicados en revistas nacionales o internacionales y sustentadas en la práctica de revisión por expertos o pares. Fueron excluidas las referencias correspondientes a estudios con duplicación de resultados o con información incompleta o imprecisa. Las limitaciones de este artículo de revisión derivan esencialmente de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

DESARROLLO

Generalidades del metabolismo del folato

El término "folatos" hace referencia a un grupo de compuestos químicos hidrosolubles que forman parte del grupo "B" de las vitaminas. Están constituidos por un anillo aromático de 2-amino-4-hidroxi-pteridina unido al ácido para-aminobenzoico (PABA, por sus siglas en inglés) por medio de un grupo metileno (CH₂), y un grupo α-amino de un monoglutamato o poli-γ-glutamato unido al PABA por medio de un enlace amida.⁽¹⁹⁾

Los folatos con poli-γ-glutamato están extensamente distribuidos en la naturaleza, formando parte de alimentos de origen natural como las verduras de hojas verdes y las leguminosas, entre otras fuentes. Su absorción ocurre a nivel de las microvellosidades intestinales, una vez ocurrido un proceso de hidrólisis catalizado por la enzima glutamato carboxipeptidasa II, que reduce la cola de poli-γ-glutamato a solo tres residuos, permitiendo su entrada al citoplasma celular.^(12,20)

Por otra parte, el ácido fólico es una forma sintética de folato que se adiciona a alimentos fortificados o que se ingiere en forma de suplemento nutricional. Presenta un monoglutamato en su estructura, lo que facilita su absorción a nivel intestinal por medio de mecanismos de transporte pasivo con la participación de un transportador de protones (PCFT, *proton-coupledfolatetransporter*, por sus siglas en inglés); este transportador también presenta gran afinidad por la vitamina D.^(13, 19)

El ciclo del folato implica la reducción del anillo de pteridina con la consecuente formación de dihidrofolato (DHF). Al continuar la reducción se forma el tetrahidrofolato (THF), siendo esta la forma coenzimática activa. La disponibilidad de folato en humanos es genéticamente modulada. Se han identificado varios polimorfismos en genes que codifican para enzimas que participan en su metabolismo y que condicionan su disponibilidad.⁽¹²⁾

Asociación entre el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato y la COVID-19. Implicaciones terapéuticas potenciales

Evidencias obtenidas por medio de estudios in silico

La mayoría de las evidencias disponibles derivan de estudios que hacen uso de variadas herramientas bioinformáticas. Tales estudios exploran aspectos relacionados con polimorfismos funcionales en genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de compuestos de un carbono derivados de folato, o con interacciones moleculares potenciales entre dianas terapéuticas conocidas del SARS-CoV-2 y el ácido fólico, sus análogos y derivados.⁽²⁰⁻²²⁾

Se conoce que pacientes con COVID-19 tienen un riesgo elevado de padecer de coagulopatías y trombosis y que estas entidades se asocian a la elevación de dímeros-D y homocisteína.⁽²³⁻²⁴⁾ Con base en lo anterior, Abu-Farha et al. (2020)⁽⁸⁾ realizaron un estudio en el que hicieron uso del Catálogo de Estudios de Asociación Global del Genoma del Instituto Nacional de Investigaciones en Genómica Humana y el Instituto Europeo de Bioinformática ⁽²⁵⁾ y del portal GTEX (v8) (<https://www.gtexportal.org>). Identificaron 44 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) derivados de 34 *loci*, asociados a los niveles séricos de homocisteína.

Coincidentemente, el *locus* ABO y los grupos sanguíneos resultantes de su expresión han sido asociados a la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.⁽²⁶⁾ Mientras tanto, un SNP en el gen *CPS1* codificante de la enzima carbamoil-fosfatosintasa 1 involucrada en el metabolismo de aminoácidos, ha sido asociado a un riesgo incrementado de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos.⁽²⁷⁻²⁸⁾

Por otra parte, se ha demostrado que al menos dos SNPs(rs1801133 y rs1801131) en el gen *MTHFR*, dos SNPs (T833C y 844ins68) en el gen *CBS* codificante de la enzima cistationinabeta-sintasa que cataliza la conversión de homocisteína en cistationina, un SNP (C1289T) en el gen *GNMT* codificante de la enzima glicina N-metiltransferasa que cataliza la conversión de S-adenosil-L-metionina en S-adenosil-L-homocisteina y sarcosina, y polimorfismos en el gen *ALDH1L1* codificante de la enzima aldehído deshidrogenasa 1 (miembro de la familia L1), afectan la ruta metabólica de la homocisteína.⁽²⁹⁻³⁰⁾ Adicionalmente, se han obtenido evidencias preliminares de una asociación entre la variante "T" del SNP rs1801131 en el gen *MTHFR* y la incidencia y mortalidad de la COVID-19.⁽³¹⁻³³⁾ Estas evidencias sugieren que variantes en genes involucrados en el metabolismo del folato podrían influir sobre la susceptibilidad a la COVID-19 y sobre la gravedad de sus manifestaciones clínicas.

En otro sentido, por medio de técnicas de simulación dinámica de anclaje molecular entre la furina y dos análogos del folato (ácido fólico y ácido folínico), se ha sugerido que el ácido fólico podría asociarse a la furina e interferir con su actividad proteolítica *in vivo*.⁽³⁴⁻³⁵⁾ La furina es miembro de la familia de proproteínas convertasas que activan varias proteínas precursoras a nivel intra- y extracelular.⁽³⁶⁾ Se ha demostrado que la furina también cataliza el clivaje de los dominios S1 y S2 de la proteína S del SARS-CoV-2, lo que resulta esencial para la entrada del virus en sus células diana.⁽³⁷⁾ Mientras tanto, en otro estudio *in silico* de anclaje molecular,⁽³⁸⁾ se ha sugerido que el ácido fólico tiene una fuerte actividad inhibitoria de la enzima 3CL^{PRO}, la proteasa principal del SARS-CoV-2 que tiene roles esenciales en el procesamiento de poliproteínas traducidas del ARN viral.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

Un estudio más reciente confirma y expande resultados previamente obtenidos por medio de simulación dinámica de anclaje molecular.⁽¹¹⁾ A partir de la pesquisa de 106 compuestos nutraceuticos contra dianas terapéuticas conocidas del SARS-CoV-2 y análisis posteriores de la energía de los enlaces y los residuos interactuantes, se predijo un fuerte potencial terapéutico del ácido fólico y derivados como el ácido tetrahidrofólico y el ácido 5-metil-tetrahidrofólico contra este virus.⁽⁹⁾

Estas investigaciones realizadas por medio de simulación dinámica de anclaje molecular, sugieren que el ácido fólico y sus derivados podrían ser de utilidad para la prevención y tratamiento de la COVID-19 en etapas tempranas de la enfermedad.

Evidencias obtenidas por medio de estudios epidemiológicos

Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos que aportan evidencias acerca de una posible asociación entre componentes del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato y la COVID-19 son de naturaleza descriptiva. Así, en un estudio

transversal que incluyó 50 pacientes surcoreanos hospitalizados con COVID-19, se observó la ocurrencia de deficiencia de folato y de vitamina B₆ solo en el cuatro y 6,1 por ciento de los pacientes, respectivamente. No obstante, no se obtuvieron asociaciones significativas entre los niveles séricos de folato o de vitamina B₆ y la gravedad de la enfermedad, evaluada por medio de la determinación de la presencia/ausencia de neumonía.⁽³⁰⁾

De modo similar, en un estudio más extenso en el que fueron incluidos 333 pacientes israelíes hospitalizados con COVID-19, se obtuvo que el 11,4% de la muestra estudiada tuvo deficiencia de folato. Sin embargo, no se obtuvieron asociaciones significativas entre los niveles de folato y la incidencia de enfermedad renal aguda, hipoxemia, ventilación invasiva, tiempo de hospitalización y mortalidad, como marcadores de la gravedad de la presentación clínica de la enfermedad.⁽³²⁾ Por el contrario, en un estudio realizado en diez países Europeos se comprobó que la presentación de la COVID-19 fue más grave en aquellos pacientes con bajos niveles de vitaminas del complejo B en sangre, incluyendo las vitaminas B₆, B₉ (folato) y B₁₂, muy relevantes en el contexto del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato.⁽³³⁾

Por otra parte, se ha estimado que las embarazadas tienen un riesgo 10,10 veces menor de ser hospitalizadas por COVID-19, en comparación con el riesgo de haber sido hospitalizadas por H1N1 durante la pandemia en el año 2009. Sobre esta base, se ha sugerido que la suplementación con ácido fólico que reciben las embarazadas pudiera explicar esta sustancial diferencia en el riesgo a la influenza por H1N1 y a la COVID-19 en embarazadas, dadas las evidencias obtenidas por medio de estudios *in silico* que sugieren que el ácido fólico tiene la capacidad para disminuir la capacidad replicativa del SARS-CoV-2.⁽³⁴⁾

En otros estudios en los que fueron evaluados pacientes diagnosticados con COVID-19, se obtuvieron incrementos de los niveles séricos de homocisteína que correlacionaron positivamente con el agravamiento de la enfermedad. A partir de estos resultados se propuso que los niveles séricos de homocisteína pudieran ser un biomarcador de progresión de la ocurrencia de neumonías severas asociadas a COVID-19.⁽³⁵⁾

Otro aspecto de interés deriva de la relación funcional entre la vitamina D y el folato. Como se mencionara anteriormente, una de las funciones de la vitamina D es activar la transcripción del transportador de folato acoplado a protones, que es un componente esencial para la absorción de folato a nivel de las células intestinales.⁽¹⁹⁾ Varios estudios de corte epidemiológico han demostrado la frecuente ocurrencia de

deficiencia de vitamina D en pacientes con COVID-19 y su asociación directa con la gravedad y progresión de la enfermedad.⁽³⁶⁾ Además, se ha comprobado que la suplementación con vitamina D se asocia a la disminución de la gravedad de la enfermedad y a una mayor supervivencia de estos pacientes.⁽³⁶⁾ En consecuencia, el rol de la vitamina D en la fisiopatología de la COVID-19 podría estar siendo mediado por su relación funcional con el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato.

Los estudios epidemiológicos realizados sugieren que varios componentes del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato son de relevancia fisiopatológica para la COVID-19, y que pudieran ser de utilidad como biomarcadores de la gravedad clínica y para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. Sin embargo, las investigaciones epidemiológicas realizadas hasta la fecha no llegan a explorar relaciones de causa-efecto entre el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato y la COVID-19.

No obstante, sobre la base de las evidencias epidemiológicas disponibles se ha propuesto la incorporación de las vitaminas B₆, B₉ y B₁₂ en el régimen de tratamiento de pacientes con COVID-19 asociada a niveles elevados de homocisteína.⁽³⁷⁾ Además, con base en la asociación establecida entre la hipertensión pulmonar y los niveles plasmáticos de folato, se ha sugerido que dosis altas de ácido fólico pudieran tener efectos beneficiosos en la perfusión pulmonar de pacientes hipoxémicos con COVID-19, por su actividad sobre el óxido nítrico endotelial y subdisponibilidad.⁽³⁸⁾

Evidencias obtenidas por medio de estudios experimentales

Por medio de la determinación de los perfiles transcriptómico y metabólico de células Vero E6 TMPRSS2+a las ocho horas de haber sido infectadas con el SARS-CoV-2, se comprobó que este virus induce la glicólisis y remodela el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato a nivel post-transcripcional, favoreciendo la síntesis *de novo* de purinas en apoyo a la síntesis masiva de ARN viral subgenómico, expresión de proteínas no estructurales y replicación viral en las células recién infectadas. También se obtuvo que los niveles intracelulares de glucosa y folato estuvieron agotados en las células infectadas por el SARS-CoV-2, sugiriendo que el metabolismo de la glucosa y del folato pudieran estar siendo secuestrados para satisfacer las demandas asociadas a la replicación del ARN viral.⁽¹²⁾

Adicionalmente, se ha demostrado que la replicación del genoma del SARS-CoV-2 es muy sensible a inhibidores del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato, principalmente al metotrexato (MTX). De hecho, se ha comprobado que el tratamiento con MTX de células Vero E6 y de células Calu-3 infectadas con SARS-CoV-

2, bloquea significativamente los efectos citopáticos del virus, reduce los niveles de ARN_v y de la proteína de la nucleocápsida del virus y disminuye significativamente la secreción de viriones infectivos.^(12, 39) También se ha demostrado que la replicación viral es más sensible a concentraciones equivalentes de MTX que del agente anti-viral remdesivir, y que la combinación de MTX y remdesivir tiene efectos sinérgicos sobre la disminución de la replicación viral.⁽³⁹⁾ Además, se ha comprobado que la replicación del SARS-CoV-2 es rescatada con el uso de ácido fólico (leucovorina) y de inosina, indicando que la depleción de purinas es el principal mecanismo por medio del cual el MTX reduce la síntesis de ARN viral.⁽³⁹⁾

Evidencias experimentales adicionales apoyan el uso potencial de MTX para el tratamiento de pacientes con COVID-19. De hecho, se ha comprobado que el tratamiento con MTX reduce los niveles de expresión de ACE2 -el receptor del SARS-CoV-2 en sus células diana- a nivel de ARN y de proteína en tejido pulmonar e intestinal en ratones C57Bl/6N y organoides intestinales,⁽⁴⁰⁾ lo que pudiera ser válido también en humanos. Además, se ha demostrado que el MTX es un inhibidor de la ruta JAK/STAT con la consiguiente reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias y el incremento de la producción de citoquinas anti-inflamatorias,⁽⁴¹⁾ lo que resultaría de utilidad para el control de la tormenta de citoquinas típica de estadios avanzados de la COVID-19.⁽³⁷⁾

Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de evidencias clínicas que apoyen el uso de MTX para el tratamiento de esta enfermedad, y ha sido recientemente sugerido que el MTX interfiere con los efectos terapéuticos de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas.⁽⁴²⁾ Además, se conoce que aunque el MTX tiene cocientes favorables de costo/efectividad y eficacia/toxicidad, puede producir efectos adversos ligeros como náusea, cefalea, fatiga, mucositis y pérdida del cabello, y efectos adversos con amenaza para la vida como las citopenias, enfermedad pulmonar intersticial (o neumonitis por MTX) y enfermedades hepáticas asociadas al tratamiento con MTX.⁽⁴¹⁾ En consecuencia, se debe ser cauteloso en el empleo potencial del MTX para el tratamiento de la COVID-19 en el contexto de los diferentes esquemas terapéuticos actualmente utilizados en el mundo.

Las evidencias *in silico*, epidemiológicas y experimentales disponibles, apoyan la implicación del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en la COVID-19, con sustanciales implicaciones clínicas y terapéuticas potenciales. No obstante, los estudios clínicos realizados en esta área del conocimiento aún son escasos. Adicionalmente, resalta la carencia de estudios de intervención orientados a

evaluar los efectos terapéuticos potenciales de la modulación farmacológica del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

El metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato es de relevancia fisiopatológica, clínica y terapéutica para la COVID-19, si bien se requieren estudios adicionales para confirmar los resultados obtenidos hasta la fecha y para identificar y caracterizar los mecanismos moleculares implicados. El uso de estrategias dirigidas a incrementar los niveles séricos de folatos, a inhibir la síntesis de purinas o a reducir la acumulación de homocisteína, tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de la COVID-19.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

YJS: Búsqueda de la información, análisis de contenido, redacción de la primera versión del manuscrito.

RAR: Búsqueda de la información, análisis de contenido.

LEAM: Conceptualización del estudio, elaboración de la metodología del estudio, redacción de la versión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy* [Internet]. 2020 [citado 23/07/2021]; 64(5-6):215-23. Disponible en:<https://doi.org/10.1159/000507423>.
2. WHO: COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 49, published 20 July 2021.[Internet]. 2021 [citado 23/07/2021]. Disponible en:<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
3. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* [Internet]. 2021 [citado 20/07/2021]; 19(7):409-424. Disponible en:<http://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>.

4. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit. Care*[Internet]. 2020 [citado 20/07/2021]; 24:198. Disponible en:<http://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>.
5. Baj J, Karkuła-Juchnowicz H, Teresinski G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2020 [citado 22/07/2021]; 9: 1753. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm9061753>.
6. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *ClinExp Med.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 21(2):167-179. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>.
7. Bian L, Gao F, Zhang J, He Q, Mao Q, Xu M, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *ExpertRevVaccines.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 20(4):365-373. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/14760584.2021.1903879>.
8. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, Channanath AM, John SE, et al. Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. *Front Pharmacol.* [Internet]. 2020 [citado 22/07/2021]; 11:587451. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.587451>.
9. Kumar V, Kancharla S, Jena MK. In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against COVID-19. *Virusdisease.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 32(1):1-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s13337-020-00643-6>.
10. Zhang Y, Guo R, Kim SH, Shah H, Zhang S, Liang JH, et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication. *NatCommun.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 12(1):1676. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41467-021-21903-z>.
11. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *CellMetab.* [Internet]. 2017 [citado 22/07/2021]; 25 (1): 27-42. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>.
12. Jorge Saínz Y, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. *RevHabanCiencMéd.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 20(3):e3303. Disponible en:<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3303>.

13. [Wang LW, Shen H, Nobre L, Ersing I, Paulo JA, Trudeau S, et al. Epstein-Barr-Virus-Induced One-Carbon Metabolism Drives B Cell Transformation. CellMetab. \[Internet\].2019\[citado 22/07/2021\]; 30\(3\):539-555.e11. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.003>.](#)
14. [Batool N, Ko KS, Chaurasia AK, Kim KK. Functional Identification of Serine Hydroxymethyltransferase as a Key Gene Involved in Lysostaphin Resistance and Virulence Potential of Staphylococcus aureus Strains. Int J Mol Sci. \[Internet\].2020\[citado 25/07/2021\]; 21\(23\):9135. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms21239135>.](#)
15. Calder P, Carr A, Gombart A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. Nutrients. [Internet].2020[citado 25/07/2021]; 12:1181. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu12041181>.
16. Zheng Y, Cantley LC. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. J Exp Med. [Internet].2019[citado 25/07/2021]; 216 (2): 253-66. Disponible en: <http://doi.org/10.1084/jem.20181965>.
17. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. J Inherit Metab Dis. [Internet].2019[citado 25/07/2021]; 42 (4): 673-85. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/jimd.12009>
18. [Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. Gene. \[Internet\].2014\[citado 25/07/2021\]; 533\(1\):11-20. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.063>.](#)
19. [Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase \(MTHFR\) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. Eur J Med Genet. \[Internet\].2015\[citado 25/07/2021\]; 58\(1\):1-10. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>.](#)
20. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, et al. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. N. Engl. J. Med. [Internet].2001[citado 25/07/2021]; 344(24):1832-1838. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/nejm200106143442404>.
21. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. Brazilian J. Med. Biol. Res. [Internet].2010[citado 25/07/2021]; 43(1):1-7. Disponible en: <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2009007500021>.

22. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J ClinLab Anal*. [Internet]. 2021[citado 25/07/2021]; 35(7):e23798. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/jcla.23798>.
23. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *CurrProtocBioinformatics*. [Internet]. 2016[citado 27/07/2021]; 54:1.30.1-1.30.33. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/cpbi.5>.
24. Sheybani Z, Dokoohaki MH, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M, et al. The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. *ChemRxiv[Preprint]*. 2020.<http://doi.org/10.26434/chemrxiv.12034980.v1>.
25. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *ClinTranslImmunology*. [Internet]. 2019[citado 27/07/2021]; e1073. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/cti2.1073>.
26. Jian S, Yushun W, Chuming L, Gang Y, Qibin G, Ashley A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *ProcNatlAcadSci USA*. [Internet]. 2020[citado 27/07/2021]; 117(21):11727-11734. Disponible en: <http://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>.
27. [SersegT, BenarousK, YousfiM. Hispidin and Lepidine E: Two Natural Compounds and Folic Acid as Potential Inhibitors of 2019-novel Coronavirus Main Protease \(2019-nCoV_M pro\), Molecular Docking and SAR Study. *CurrComputAidedDrug Des*. \[Internet\]. 2021\[citado 27/07/2021\]; 17\(3\):469-479. Disponible en: <http://doi.org/10.2174/1573409916666200422075440>](#).
28. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. [Internet]. 2020[citado 27/07/2021]; 368(6489): 409-412. Disponible en: <http://doi.org/10.1126/science.abb3405>.
29. Shin D, Mukherjee R, Grewe D, Bojkova D, Baek K, Bhattacharya A, et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*. [Internet]. 2020[citado 27/07/2021]; 587(7835):657-662. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2601-5>.
30. Pillon MC, Frazier MN, Dillard LB, Williams JG, Kocaman S, Krahn JM, et al. Cryo-EM structures of the SARS-CoV-2 endoribonuclease Nsp15 reveal insight into nuclease specificity and dynamics. *NatCommun*. [Internet]. 2021[citado

- 27/07/2021]; 12(1):636. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41467-020-20608-z>.
31. [Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. Int J Infect Dis. \[Internet\]. 2020\[citado 27/07/2021\]; 100:390-393. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>.](#)
 32. [Meisel E, Efros O, Bleier J, BeitHalevi T, Segal G, Rahav G, et al. Folate Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. Nutrients.\[Internet\]. 2021\[citado 27/07/2021\];13\(3\):812. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu13030812>.](#)
 33. Galmes S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. Nutrients. [Internet]. 2020[citado 27/07/2021];12(9):2738. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu12092738>.
 34. Acosta-Elias J., Espinosa-Tanguma R. The Folate Concentration and/or Folic Acid Metabolites in Plasma as Factor for COVID-19 Infection. Front. Pharmacol. [Internet]. 2020[citado 27/07/2021]; 11:1062. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.01062>.
 35. [Ponti G, Ruini C, Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. MedHypotheses. \[Internet\]. 2020\[citado 27/07/2021\]; 143: 109859. Disponible en: <http://doi.org/1016/j.mehy.2020.109859>.](#)
 36. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease. Lab Invest. [Internet]. 2001[citado 27/07/2021]; 81:645-72. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0306-9877\(20\)30883-5/h0040](http://refhub.elsevier.com/S0306-9877(20)30883-5/h0040).
 37. [ShakoorH, FeehanJ, MikkelsenK, Al DhaheriAS, Ali HI, PlatatC, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. Maturitas.\[Internet\]. 2021\[citado 27/07/2021\]; 144:108-111. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>.](#)
 38. [Wiltshire E, Peña AS, MacKenzie K, Shaw G, Couper J. High dose folic acid is a potential treatment for pulmonary hypertension, including when associated with COVID-19 pneumonia. MedHypotheses.\[Internet\]. 2020\[citado 27/07/2021\]; 143:110142. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110142>.](#)
 39. [Stegmann KM, Dickmanns A, Gerber S, Nikolova V, Klemke L, Manzini V, et al. The folate antagonist methotrexate diminishes replication of the coronavirus SARS-CoV-2 and enhances the antiviral efficacy of remdesivir in cell culture](#)

[models. Virus Res.](#)[Internet].2021[citado 28/07/2021]; [302:198469](#). Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198469>.

- 40.Schälter F, Dürholz K, Bucci L, Burmester G, Caporali R, Figueredo C, et al. Does methotrexate influence COVID-19 infection? Case series and mechanistic data. *Arthritis Res Ther*. [Internet]. 2021[citado 28/07/2021]; 23(1):166. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13075-021-02464-4>.
- 41.Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2019[citado 28/07/2021]; 20(20):5023. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms20205023>.
- 42.Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann RheumDis*. [Internet].2021[citado 28/07/2021];annrheumdis-2021-220597. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220597>.