

ESTUDIO MECANÍSTICO FISIOPATOLÓGICO EN PACIENTES COVID-19 POSITIVOS Y TRATADOS CON ALTAS DOSIS DE VITAMINA D

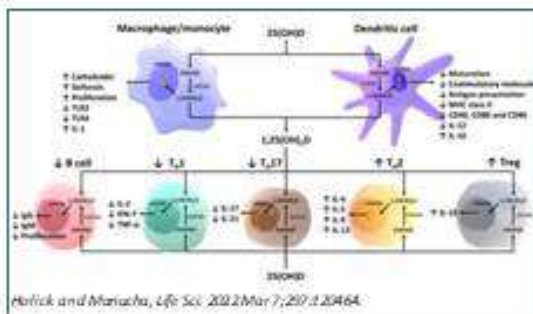
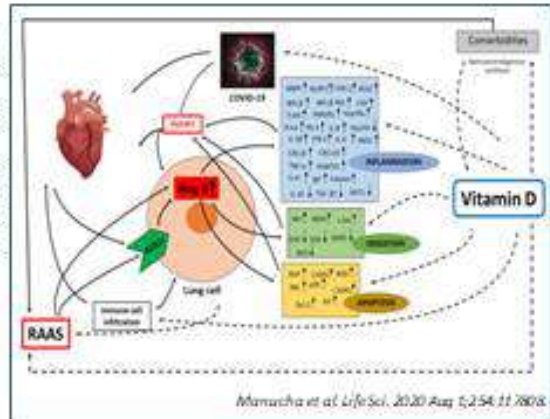
Mauro G. Silva¹, Ludiana Mazzoli², Vilma M. Martín Giménez³, Javier Mariani⁴, Laura Antonietti⁴, Carlos Tajer¹, Ledo Fender⁵, Felipe Inzerra⁶, Eliana Cella⁷, Daniel González Magliola⁷, Mariela Gironacci⁷, **Walter Manucha²**

1- Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas (IQUBIF, UBA CONICET), Argentina. 2- Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo e IMBECU-CONICET, Mendoza, Argentina. 3- Instituto de Investigaciones en Ciencias Químicas, Facultad de Cs. Químicas Y Tecnológicas, Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina. 4- Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce - Néstor Kirchner, Florencio Varela, Buenos Aires. 5- Universidad Maimónides, CABA, Buenos Aires. 6- Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Inmunología, Buenos Aires, Argentina. 7- CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), Buenos Aires, Argentina. wmanucha@idhoo.com.ar

Introducción: La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) metaboliza la angiotensina (Ang) II en Ang-(1-7), la que ejerce efectos protectores, y también actúa como receptor del SARS-CoV-2 que causa -por tormenta de citocinas- el síndrome respiratorio agudo severo. La ECA2 es secuestrada por el virus perdiendo su efecto catalítico, provocando un desbalance en los ejes del sistema renina-angiotensina. De interés, la vitamina D interactúa con el eje RAS/ACE/ACE-2, y por lo tanto, se la postula como posible tratamiento del COVID-19.

Objetivos: Evaluar niveles de Ang II y Ang-(1-7), así también como perfil de citocinas en pacientes hospitalizados por COVID-19 leve y tratados con altas dosis de vitamina D versus placebo.

Materiales y métodos: Se trabajó con una cohorte de pacientes del estudio CARED (ClinicalTrials.gov NCT04411446), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, secuencial, controlado con placebo, realizado en 17 hospitales de segundo y tercer nivel, ubicados en cuatro provincias de Argentina (agosto 2020 - junio 2021). Reclutamos a 218 pacientes adultos pero solo accedieron al sub-estudio fisiopatológico 16, los cuales fueron asignados al azar a una dosis oral única de 500.000 UI de vitamina D3 (n=10) o placebo (n=6). Se determinaron los niveles plasmáticos de Ang II y Ang-(1-7) por radioinmunoensayo y de interleukinas (ILs) 1, 6, 8 y 10 y de TNF- α por ELISA antes y posterior al tratamiento. Se aplicó el análisis de la varianza de 2 factores con medidas repetidas en un factor, con el fin de analizar si existían diferencias significativas entre grupos de tratamiento, y entre la medición basal y la posttratamiento.



Resultados: Los niveles plasmáticos de la Ang-(1-7) aumentaron mientras que los de la Ang II disminuyeron tanto en el grupo placebo como en el que recibió vitamina D3. La relación Ang-(1-7)/Ang II como una medida indirecta de la actividad enzimática de la ECA2, aumentó en ambos grupos. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con placebo o con vitamina D3. Los niveles de ILs y de TNF- α no se modificaron luego del tratamiento.

Hoflich and Manucha, *Life Sci.* 2022 Mar 7; 297: 20464.



Niveles de Angiotensinas antes y de después del tratamiento.

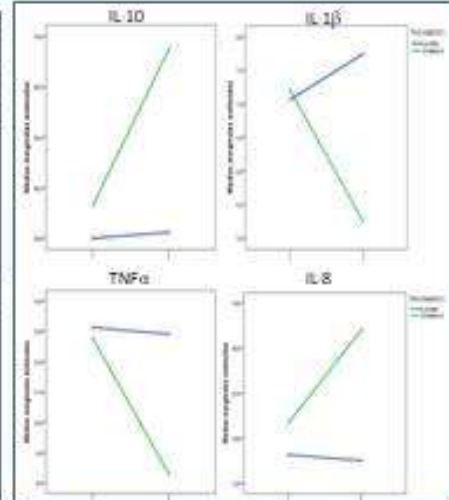
	Todos	A	B	p
n	16	10	6	
Basal				
Angiot 1, media (DE)	722,56 (270,25)	645,36 (216,83)	851,22 (320,47)	0,146
Angiot 2, media (DE)	248,43 (170,09)	202,28 (161,24)	325,35 (169,23)	0,169
Ang 1/Ang 2, media (DE)	4,24 (3,40)	3,24 (3,95)	2,56 (0,88)	0,132
Post-trat				
Angiot 1, media (DE)	591,63 (524,65)	377,37 (601,20)	1014,41 (417,38)	0,898
Angiot 2, media (DE)	124,73 (103,20)	126,30 (124,98)	122,12 (61,79)	0,941
Ang 1/Ang 2, media (DE)	4,74 (2,84)	2,96 (14,90)	8,60 (5,67)	0,174

Los análisis de medidas repetidas muestran que los niveles de angiotensina 1 aumentaron significativamente en ambos grupos (p<0,006), sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Niveles citocinas basales y post-tratamiento, en ambos grupos.

	Todos	A	B	p
n	16	10	6	
Basal				
IL-6, media (DE)	24,81 (23,22)	27,72 (27,90)	19,97 (13,10)	0,537
IL-8, media (DE)	19,82 (11,11)	20,96 (10,82)	17,93 (12,35)	0,615
TNF- α , media (DE)	12,56 (6,52)	12,67 (5,67)	12,38 (8,35)	0,998
IL-10, media (DE)	33,23 (18,54)	35,62 (22,50)	29,25 (9,51)	0,523
IL-15, media (DE)	6,94 (2,77)	7,29 (2,72)	6,35 (3,01)	0,53
Post-trat				
IL-6, media (DE)	28,60 (52,95)	35,15 (66,58)	17,68 (14,26)	0,542
IL-8, media (DE)	25,80 (41,08)	30,82 (51,80)	17,43 (9,86)	0,547
TNF- α , media (DE)	10,43 (7,55)	9,04 (6,59)	12,75 (9,08)	0,359
IL-10, media (DE)	51,66 (90,04)	63,76 (113,59)	31,48 (17,75)	0,507

Los resultados de los modelos de medidas repetidas muestran que, si bien hubieron tendencias divergentes entre los grupos en el tiempo, estas no fueron estadísticamente significativas para ninguna de ellas, como así tampoco la diferencia entre la medición basal y la post-tratamiento.



Conclusiones: La vitamina D3 no modificó los niveles de citocinas ni de Ang II y Ang-(1-7). El aumento observado en estos péptidos podría ser consecuencia del secuestro de la ECA2 en membrana por parte del SARS-CoV-2.