

**Pregunta 24: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?**

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:



Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
24	Personas con COVID-19	• Vitamina D / placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Necesidad de VMI</li> <li>• Resolución o mejoría de los síntomas</li> <li>• Hospitalización</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>




**Búsqueda de RS:**

Se tomó como referencia la RS PAHO en 23ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 14 de julio de 2021, producto de ello, incluyó 4 ECA.

**Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):**

Debido a que los estudios presentaron poblaciones, dosis de vitamina D, y tratamientos adicionales heterogéneos, se decidió que no era adecuado realizar un MA. En lugar de ello, se realizó una síntesis narrativa de la evidencia. Además, se consideró que la mayoría de estudios presentó serias limitaciones metodológicas debido al alto riesgo de sesgo, principalmente, en los procesos de aleatorización y cegamiento, uso de desenlaces subrogados, al poco tamaño de muestra, y procedimientos estadísticos probablemente inadecuados. En base a ello, se decidió realizar la síntesis narrativa en base a los estudios de menor riesgo de sesgo.

Autor: Sergio Goicochea-Lugo					
Bibliografía por desenlace:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad:</b> ECA de Murai et al. (45)</li> <li>• <b>Ventilación mecánica:</b> ECA de Murai et al. (45)</li> <li>• <b>Admisión a UCI:</b> ECA de Murai et al. (45)</li> <li>• <b>Alta hospitalaria:</b> ECA de Murai et al. (45)</li> <li>• <b>Efectos adversos severos:</b> ECA de Murai et al. (45)</li> </ul>					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA <sup>1</sup>	240	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 5.1%, respectivamente, <b>p=0.43</b>)</li> </ul>	 MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO
Ventilación mecánica	1 ECA <sup>1</sup>	240	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un ECA no encontró diferencias en requerimiento de ventilación mecánica con el uso de Vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 14.4%, respectivamente, <b>p=0.09</b>)</li> </ul>	 MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO

Admisión a UCI	1 ECA <sup>1</sup>	240	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un ECA no encontró diferencias en la frecuencia de admisión a UCI con el uso de vitamina D en comparación con placebo (16.0% vs 21.2%, respectivamente, <b>p=0.30</b>)</li> </ul>	 MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO
Alta hospitalaria	1 ECA <sup>1</sup>	240	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un ECA no encontró diferencias en el alta hospitalaria con el uso de vitamina D en comparación con placebo (<b>HR: 0.99; IC 95%: 0.71 a 1.37</b>)</li> </ul>	 MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	IMPORTANTE
<b>Daños:</b>					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	1 ECA	240	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un ECA reportó que un paciente vomitó en el grupo que recibió vitamina D.</li> </ul>	 MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	IMPORTANTE
<p><b>ECA:</b> Ensayo Clínico Aleatorizado; <b>IC 95%:</b> Intervalo de confianza al 95%; <b>UCI:</b> Unidad de Cuidados Intensivos; <b>HR:</b> Hazard ratio.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación y al desbalance entre los grupos de intervención y control.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y participantes.</li> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación.</li> </ol> <p><b>Referencias:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 14 July 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <a href="https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719">https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719</a>.</li> </ol>					

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):**

Presentación:

<b>Pregunta 24: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?</b>	
<b>Población:</b>	Personas con COVID-19
<b>Intervención:</b>	Vitamina D
<b>Comparador:</b>	Atención estándar o placebo
<b>Desenlaces principales:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad</li> <li>Necesidad de VMI</li> <li>Admisión a UCI</li> <li>Alta hospitalaria</li> <li>Eventos adversos graves</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica – poblacional
<b>Conflictos de intereses:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efectos</b>
	Mortalidad	1 ECA <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se encontró diferencias en mortalidad con el uso de vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 5.1%, respectivamente, <b>p=0.43</b>)</li> </ul>
	Ventilación mecánica	1 ECA <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se encontró diferencias en requerimiento de ventilación mecánica con el uso de Vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 14.4%, respectivamente, <b>p=0.09</b>)</li> </ul>
	Admisión a la UCI	1 ECA <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se encontró diferencias en la frecuencia de admisión a UCI con el uso de vitamina D en comparación con placebo (16.0% vs 21.2%, respectivamente, <b>p=0.30</b>)</li> </ul>
	Alta hospitalaria	1 ECA <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se encontró diferencias en el alta hospitalaria con el uso de vitamina D en comparación con placebo (<b>HR: 0.99; IC 95%: 0.71 a 1.37</b>)</li> </ul>
<p><b>Análisis de subgrupos:</b> En el ECA de Murai et al., no se encontraron diferencias en ninguno de los desenlaces clínicos entre aquellos con y sin deficiencia de vitamina D. Para ello se consideró deficiencia como una concentración de 25(OH)D menor a 20 ng/mL.</p>			
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Trivial</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efectos</b>
	Efectos adversos severos	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un paciente vomitó en el grupo que recibió vitamina D</li> </ul>
<p><b>El GEG consideró que al momento no se encuentran beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, admisión a UCI, ni alta hospitalaria. En adición, en el análisis post-hoc de subgrupos, tampoco se encontraron beneficios en pacientes con deficiencia de vitamina D.</b></p> <p>Por lo anterior, el GEG consideró que, con la mejor evidencia disponible al momento, los beneficios serían triviales.</p>			
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ No se evaluaron estudios</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Certeza</b>	<b>Importancia</b>
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO
	Ventilación mecánica	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO
	Admisión a la UCI	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO
<p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea muy baja.</p>			

	Alta hospitalaria	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	IMPORTANTE
	Efectos adversos severos	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	IMPORTANTE
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>			
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>			El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad, necesidad de ventilación mecánica y admisión a UCI. Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.
<b>Balance de los efectos:</b>			
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece al comparador</li> <li>● No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece a la intervención</li> <li>○ Favorece a la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Pacientes sin COVID-19:</b> No se encontraron ECA que respondan la pregunta.</p> <p><b>Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado:</b> Mucha incertidumbre sobre los beneficios y daños dadas las importantes limitaciones metodológicas de los estudios.</p> <p><b>Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo:</b> El ECA con menor riesgo de sesgo evaluó los beneficios y daños del uso de vitamina D a única dosis en comparación con placebo.</p>		<p>El GEG consideró que en los pacientes sin COVID-19 o ambulatorios con COVID-19 leve a moderado, la evidencia disponible al momento no permite realizar un balance adecuado entre los beneficios y daños dadas la ausencia de ECA o las serias limitaciones metodológicas de los estudios que abordan estos grupos de pacientes.</p> <p>Por otro lado, el GEG consideró que en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo, con o sin deficiencia de vitamina D, con la evidencia disponible al momento, no se encontraron beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, admisión a UCI o alta hospitalaria con el uso de vitamina D en comparación con el uso de placebo. En contraste, tampoco se encontraron daños significativos con el uso de vitamina D. Sin embargo, esta magnitud podría cambiar dependiendo de la cantidad de personas que utilice la intervención. Por ello, el GEG consideró que el balance entre beneficios y daños posiblemente no favorezca al uso de vitamina D o placebo. Además, se consideró que esto podría ser similar en pacientes críticos con COVID-19.</p>
<b>Uso de recursos:</b>			
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos extensos</li> <li>● Costos moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Gastos de la intervención frente al comparador:</b></p> <p><b>Presentaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina D3 – colecalciferol [No se encuentra en el petitorio de EsSalud]</li> <li>• Vitamina D2 – ergocalciferol 1,25 mg TAB (50 000 UI)</li> <li>• 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol – calcitriol 0,25 ug CAP [Con restricción de uso]</li> </ul> <p>• Costo aproximado de vitamina D3, por unidad: S/ 20.</p> <p>• Costo aproximado del esquema de manejo por persona (considerando un esquema de única dosis única de colecalciferol 200'000 UI vía oral): S/ 20</p>		El GEG consideró que los costos que involucran el uso de vitamina D incurriría en costos moderados. Además, se consideró que es un costo no justificado dados los nulos beneficios vistos al momento.

	<b>Fuente:</b> Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: <a href="http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/">http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</a>	
<b>Equidad:</b> ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el uso de vitamina D conllevaría un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a su adquisición y no se destinarían a otras intervenciones que podrían tener mayores beneficios como por ejemplo la implementación de plantas de oxígeno, equipamiento de centros de salud para atención de COVID-19, contratación de recursos humanos para atención de pacientes, entre otros. En base a ello, el GEG consideró que el uso de vitamina D probablemente reduzca la equidad.
<b>Acceptabilidad:</b> Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de vitamina D, la mayoría de profesionales de la salud no aceptaría brindar dicho fármaco como profilaxis o tratamiento de COVID-19, en pacientes ambulatorios ni hospitalizados.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de vitamina D, un grupo importante de personas no aceptaría recibir vitamina D como profilaxis o tratamiento.</p>
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que no se cuenta en el peticionario con colecalciferol, la cual fue la formulación utilizada en el ECA. Sin embargo, se cuenta con otros derivados de la vitamina D, los cuales podrían no estar disponibles en todos los establecimientos de salud ya que no sería un medicamento de amplio uso. Por ello, se consideró que la intervención probablemente no es tan factible de implementar.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> No se encontraron ECA que aborden el uso de vitamina D como profilaxis y el GEG consideró que en los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado, la evidencia disponible al momento no permite realizar un balance adecuado entre los beneficios y daños dadas las serias limitaciones metodológicas de los estudios que abordan estos grupos de pacientes. Sin embargo, dados los costos que conllevaría su uso y las dificultades de su implementación, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de vitamina D para estos escenarios a no ser que se brinden en el contexto del desarrollo de un ECA. Además, reevaluar esta decisión según se publiquen nuevos estudios.</p>	<p>En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p><b>Recomendación condicional en contra</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</b></p>

La evidencia discutida aborda el uso de vitamina D en pacientes con COVID-19 moderado a severo y que podría extrapolarse como evidencia indirecta a pacientes críticos. En base a ello, el GEG consideró que al momento no se encuentran beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, admisión a UCI, ni alta hospitalaria. En adición, en el análisis post-hoc de subgrupos, tampoco se encontraron beneficios en pacientes con deficiencia de vitamina D. En contraste, no se encontraron daños significativos con el uso de vitamina D pero esta magnitud podría cambiar al utilizarlo en mayor cantidad de pacientes. Dado que los costos no serían justificables y su implementación sería dificultosa, el GEG decidió emitir una recomendación en contra del uso de vitamina D a no ser que se brinde en el contexto del desarrollo de un ECA y reevaluar esta decisión según se publiquen nuevos estudios. Esta recomendación concuerda con lo enunciado por la GPC australiana sobre COVID-19 (46) y por la GPC de NICE sobre el uso de vitamina D para COVID-19 (47).

**Fuerza:** La certeza de la evidencia fue muy baja y existe mucha incertidumbre respecto a los beneficios y daños en los diferentes grupos de pacientes. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.

**Puntos de BPC:**

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.