

Vitamina D en prevención de complicaciones por COVI-19: ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico (CARED)

Javier Mariani^{1,2}, Laura Antonietti^{1,2}, Carlos Tajer^{1,2}, Felipe Inserra³, León Ferder³, Walter Manucha⁴

¹ Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce - Néstor Kirchner, Florencio Varela, Buenos Aires. ² Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ), Florencio Varela, Buenos Aires. ³ Universidad Maimónides, CABA, Buenos Aires. ⁴ Facultad de Ciencias Médicas, UN de Cuyo e IMBECU-CONICET, Mendoza, Argentina.

Introducción

- La vitamina D (Vit D) tiene múltiples efectos modulares de la respuesta inmune e inflamatoria, y antivirales.
- Estas propiedades podrían ser beneficiosas en pacientes con COVID-19, en quienes una excesiva respuesta inflamatoria esta asociada a la severidad del compromiso respiratorio.
- Estudios epidemiológicos reportaron asociación entre niveles bajos de vitamina D y la incidencia y severidad de COVID-19.
- No está demostrado que el tratamiento con suplementos de Vit D modifique la evolución de pacientes con COVID-19.

Material y métodos

Realizamos un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y secuencial.

- Criterios de inclusión:

- Infección confirmada por SARS-CoV-2;
- Requerimiento de internación en sala general por al menos 24 hs;
- Saturación de oxígeno >90% respirando aire ambiente;
- Edad ≥45 años y/o HTA, DBT, EPOC/Asma, Enf CV, obesidad.

- Criterios de exclusión:

- Mujeres en edad fértil;
- Requerimiento de O₂ >40% o ARM;
- Tratamiento crónico con Vit D;
- Contraindicaciones para recibir altas dosis de Vit D.

Intervenciones

Los participantes fueron aleatorizados, en una relación 1:1 (estratificada por edad -60 vs <60-, diabetes y centro) a:

- **Vitamina D₃**: 500.000 UI, en 5 cápsulas blandas de 100.000 UI cada una, en una única toma.
- **Placebo**: 5 cápsulas blandas en una única toma.

Puntos finales

Primario: Cambio en el puntaje SOFA (*Sepsis Related Organ Failure Assessment*) respiratorio (rSOFA): diferencia entre el basal y el peor valor registrado durante la primera semana. Se utilizó la SpO₂ en lugar de la PaO₂.

	0	1	2	3	4	
SpO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	≥400	<400-≥300	<300-≥200	<200-≥100	<100	
	Mejor	←		→		Peor

Secundarios:

- Cambio en la SpO₂ entre el valor basal y el peor valor registrado.
- Desaturación <90% durante la primera semana.
- Cambio en el puntaje Quick SOFA entre el ingreso y el peor valor registrado.
- Requerimiento de O₂ >40%, ARM (invasiva o no invasiva).
- Ingreso a UTI.
- Duración de la internación.
- Días en UTI.
- Muerte.

Resultados

Se incluyeron 218 participantes en 17 centros de 4 provincias (CABA, Bs As, Mendoza y Córdoba). La Tabla 1 muestra las características basales de los participantes.

Variables	Vitamina D ₃	Placebo	Variables	Vitamina D ₃	Placebo
No. (%)	115 (100)	103 (100)	No. (%)	115 (100)	103 (100)
Días ingreso-aleatorización	1.0 (1.0 – 2.0)	2.0 (1.0 – 2.0)	Disnea, No. (%)	55 (47.8)	45 (43.7)
Edad, media (DS), años	59.8 (10.7)	58.3 (10.6)	Fiebre, No. (%)	80 (69.6)	68 (66.0)
Mujeres, No. (%)	51 (44.3)	52 (50.5)	Días de sint	7.0 (5.0 – 10.0)	8.0 (5.5 – 10.0)
IMC	28.4 (25.8 – 32.8)	27.7 (25.6 – 31.6)	Anosmia, No. (%)	38 (33.0)	34 (33.0)
HTA, No. (%)	47 (40.9)	47 (45.6)	Neumonía, No. (%)	105 (91.3)	89 (86.4)
Diabetes, No. (%)	32 (27.8)	26 (25.2)	Examen físico		
Tabaquismo, No. (%)			FC ^a , lpm	78.0 (72.0 – 90.0)	79.0 (70.5 – 90.0)
Nunca	80 (69.6)	74 (71.8)	FR ^a , rpm	18.0 (18.0 – 20.0)	18.0 (18.0 – 20.0)
Ex-TBQ	30 (26.1)	26 (25.2)	SpO ₂ ^a , %	95.0 (94.0 – 97.0)	96.0 (94.0 – 97.0)
Actual	5 (4.3)	3 (2.9)	Laboratorio		
Asma o EPOC, No. (%)	17 (14.8)	9 (8.7)	Calcio ^a , mg/dL	8.8 (8.5 – 9.0)	8.7 (8.5 – 8.9)
Enf Cardiovascular, No. (%)	6 (5.2)	4 (3.9)	Cl creatinina ^a ,	86.1 (73.2 – 102.4)	85.6 (70.6 – 111.1)
Hipotiroidismo, No. (%)	14 (12.2)	11 (10.7)	25-OH Vit D, ng/mL	32.5 (27.2 – 44.2)	30.5 (22.5 – 36.2)

^aMediana (IQR).

No se detectaron diferencias significativas en los puntos finales evaluados (Tabla 2).

Punto final	Vitamina D ₃ (n=115)	Placebo (n=103)	Diferencia (IC 95%) ^a	P
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)		
Cambio rSOFA	0.0 (0.0 – 1.0)	0.0 (0.0 – 1.0)	-0.02 (-0.18 to 0.15)	0.825
Cambios en SpO ₂ , %	-1.0 (-3.0 - 0.0)	-1.0 (-4.0 - 0.0)	0.04 (-0.87 to 1.02)	0.952
Cambio en quick SOFA	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.01 (-0.25 to 0.30)	0.990
Duración de internación, días	6.0 (4.0 - 9.0)	6.0 (4.0 - 10.0)	-0.41 (-1.84 to 0.95)	0.632
Días en UTI ^b	9.0 (5.0 – 11.1)	9.0 (4.0 – 10.8)	1.03 (-8.31 to 9.71)	0.909
	No. con eventos (%)	No. con eventos (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	
Desaturación	22 (19.1)	14 (13.6)	1.40 (0.76 to 2.60)	0.359
Oxígeno >40%, VNI or VM	17 (14.8)	15 (14.6)	1.02 (0.53 to 1.93)	1.00
Ventilación Mecánica	5 (4.3)	6 (5.8)	0.75 (0.23 to 2.37)	0.851
Injuria Renal Aguda	2 (1.7)	2 (1.9)	0.90 (0.12 to 6.24)	1.00
Ingreso a UTI	9 (7.8)	11 (10.7)	0.73 (0.32 to 1.70)	0.622
Muerte	5 (4.3)	2 (1.9)	2.24 (0.44 to 11.29)	0.451

Conclusiones

Los resultados de estudio CARED indican que la suplementación con una única dosis oral, elevada de vitamina D no previenen las complicaciones respiratorias entre pacientes con COVID-19 leve a moderado.