PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 58-2022

COLECALCIFEROL

600,000 UI/10 mL Solución Oral

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales – PNUME)

Lima, Agosto de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Area de Seleccion y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Colecalciferol 600,000 UI/10 mL Solución oral para el tratamiento de pacientes con osteoporosis. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 58-2022. Lima, Perú. Agosto de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 3
II. DATOS DE LA SOLICITUD 3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO 3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3
a. PREGUNTA CLÍNICA 3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5
a. EPIDEMIOLOGÍA 5
b. CARACTERÍSTICAS GENERALES 5
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 5
a. FARMACOCINÉTICA 6
b. FARMACODINAMIA 6
c. INDICACIONES APROBADAS 6
d. POSOLOGÍA 8
VII. TRATAMIENTO 8
a. SUMARIOS 8
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS 11
c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 13
VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 15
IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 15
a. BASES DE DATOS DE MEDICAMENTOS 15
b. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS 16
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO 17
XI. ESTATUS REGULATORIO 18
a. AGENCIAS REGULADORAS 18
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS 18
c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES 18
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS 19
XIII. CONCLUSIONES 20

I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Seguro Social del Perú (EsSalud) en relación a la inclusión del medicamento Colecalciferol 600,000 UI/10 mL Solución Oral en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de pacientes con osteoporosis.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Colecalciferol 600,000 UI/10 mL Solución oral
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – EsSalud
Indicación específica:	Osteoporosis
Motivo de la solicitud:	Vacío terapéutico

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Colecalciferol
Formulación propuesta para revisión:	Colecalciferol 600,000 UI/10 mL Solución oral
Verificación de Registro Sanitario[1]:	01 registro sanitario
Alternativas de PNUME[2]:	Ergocalciferol

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con osteoporosis, será más eficaz y seguro el colecalciferol 600,000 UI en comparación con ergocalciferol?

P	Pacientes con osteoporosis
I	Colecalciferol 600,000 UI
C	Ergocalciferol
O	Reducción de caída Reducción de fractura Eventos adversos Toxicidad

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2022
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso agosto 2022.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, ObservatorioPeruano de ProductosFarmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta agosto 2022.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed sin restricciones del idioma o fecha de publicación.

A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	((((cholecalciferol) OR (vitamin d3)) AND ((ergocalciferol) OR (vitamin d2))) AND (osteoporosis) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])) OR (((((cholecalciferol) OR (vitamin d3)) AND ((ergocalciferol) OR (vitamin d2))) OR (vitamin d)) AND (osteoporosis) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))	De los 270 artículos encontrados con los términos de búsqueda, se seleccionaron para el análisis: **Revisión sistemática = 0** **Ensayos clínicos = 0**

No se encontraron revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos que respondan a la pregunta clínica de interés del presente informe.

[3]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. EPIDEMIOLOGÍA[4]

La osteoporosis afecta principalmente a las mujeres de raza blanca posmenopáusicas, sin embargo, también los hombres, las mujeres premenopáusicas y los niños de cualquier etnia pueden desarrollar esta afección. El riesgo de por vida de fractura por fragilidad es del 40% para las mujeres de raza blanca.

En los EE. UU., la incidencia de osteoporosis en la cadera es mayor para las mujeres de raza blanca (17%) que para las mujeres de raza hispana (12%) y las mujeres de raza negra (8%). Sin embargo, la incidencia en las mujeres blancas varía en los EE. UU. y en todo el mundo. Por ejemplo, la incidencia en las mujeres de raza blanca es mayor en los EE. UU. que en el Reino Unido.

De la incidencia anual de 10 millones de fracturas, el 39% se producen en hombres; el 30% de las fracturas de cadera, el 20% de las fracturas de antebrazo, el 40% de las fracturas de vértebras y el 25% de las fracturas de húmero se producen en hombres. En ambos sexos, el riesgo de fracturas aumenta con la edad.

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La osteoporosis es un trastorno esquelético generalizado caracterizado por baja densidad ósea, deterioro de la calidad ósea y resistencia ósea comprometida, que a menudo conduce a fracturas por fragilidad debido a la carga ósea excesiva por una caída o ciertas actividades de la vida diaria[5]. Se han diseñado múltiples regímenes terapéuticos para prevenir o tratar la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores.

El primer paso en la prevención o tratamiento de la osteoporosis es asegurar una nutrición adecuada, particularmente manteniendo una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. La vitamina D mejora la absorción intestinal de calcio y fosfato. Las bajas concentraciones de vitamina D se asocian con una absorción deficiente de calcio, un balance de calcio negativo y un aumento compensatorio de la hormona paratiroidea (PTH), lo que da como resultado una reabsorción ósea excesiva[5] y disminución de la mineralización ósea, así como a una debilidad muscular que puede causar una mayor incidencia de caídas y fracturas[6].

Los medicamentos para el tratamiento de osteoporosis son los bisfosfonatos, terapias relacionadas con el estrógeno, análogos de la hormona paratiroidea, inhibidor de esclerostina y calcitonina[7].

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR[8]

El colecalciferol (vitamina D_3) es un derivado del aceite de pescado o es producido a partir del colesterol que se obtiene de la lanolina en la lana de oveja, y se encuentra ampliamente disponible como suplemento[9].

---

[4] BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Osteoporosis. [actualizada el 29/07/2020; consultado el 08/08/22]. Disponible en: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html
[5] Rosen H. **Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis**. UpToDate® (version 47.0). [Internet]. [Fecha de consulta: agosto del 2022]. URL disponible en: http://www.uptodate.com
[6] Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2022]. Disponible: www.dynamed,com
[7] LeBoff, M., Greenspan, S., Insogna, K. *et al.* The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* (2022). https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y
[8] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Colecalcierol (Vitamina D3). [Fecha de consulta: julio 2022]. Disponible: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar
[9] Vitamin D Deficiency in Adults. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2022]. Disponible: www.dynamed,com

a. FARMACOCINÉTICA

Absorción:
La vitamina D3 se absorbe fácilmente en el tracto gastro-intestinal en la presencia de sales biliares, por lo que su administración con las principales comidas puede facilitar su absorción.

Distribución y biotransformación:
Inicialmente, la vitamina D3 se hidroxila en el hígado dando lugar a 25-hidroxi-colecalciferol. Posteriormente es hidroxilada de nuevo en los riñones dando lugar al metabolito activo, 1,25-dihidroxi-colecalciferol (calcitriol).

Eliminación:
Los metabolitos de la vitamina D3 circulan en el torrente sanguíneo unidos a una globulina plasmática específica, α–globina. La vitamina D3 y sus metabolitos se excretan principalmente en la bilis y en las heces.

b. FARMACODINAMIA

La vitamina D_3, en su forma biológicamente activa, estimula la absorción intestinal de calcio, la incorporación de calcio en el osteoide y la liberación de calcio del tejido óseo. En el intestino delgado, promueve la captación de calcio, tanto rápida como diferida. Además, estimula el transporte activo y pasivo de fosfato. A nivel renal, inhibe la excreción de calcio y fosfato al favorecer la reabsorción tubular. La forma biológicamente activa de la vitamina D inhibe directamente la producción de hormona paratiroidea (PTH) en las glándulas paratiroides. La secreción de PTH es inhibida, además, debido al aumento en la absorción de calcio que la forma biológicamente activa de la vitamina D3 provoca en el intestino delgado

c. INDICACIONES APROBADAS[10]

La comparación de medicamentos de colecalciferol y ergocalciferol como se muestra en la siguiente tabla:

COLECALCIFEROL	ERGOALCIFEROL
Indicaciones etiquetadas por la FDA	**Indicaciones etiquetadas por la FDA**
Deficiencia de vitamina D; Profilaxis Aprobación FDA: • adulto, si • Pediátrico, sí Eficacia: • Adulto, Efectivo • Pediátrico, Eficaz Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIa • Pediátrico, Clase IIa Fuerza de la evidencia: • adulto, Categoría B • Pediátrico, Categoría B	**Deficiencia de vitamina D; Profilaxis** Aprobación FDA: • adulto, si • Pediátrico, sí Eficacia: • Adulto, Efectivo • Pediátrico, Eficaz Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIa • Pediátrico, Clase IIa Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B • Pediátrico, Categoría B

[10] Micromedex Drug Summary Information. Comparación de fármacos (Colecalciferol-eergocalciferol). Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2022]. URL disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/

Indicaciones no etiquetadas por la FDA	Indicaciones no etiquetadas por la FDA
Deficiencia de vitamina D, Secundaria a infección por VIH; Profilaxis Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Pediátrico, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Pediátrico, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Pediátrico, Categoría B **Deficiencia de vitamina D** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia • Pediátrico, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIa • Pediátrico, Clase IIa Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría C • Pediátrico, Categoría C **Caídas; Profilaxis** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, Efectivo Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B **Osteodistrofía** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb	**Deficiencia de vitamina D** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIa Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B **Osteomalacia inducida por fármacos anticonvulsivos** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia • Pediátrico, la evidencia no es concluyente Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb • Pediátrico, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B **Caídas; Profilaxis** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B **Osteomalacia** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B

Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B **Osteoporosis** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B	**Osteoporosis** Aprobación FDA: • adulto, no • Pediátrico, no Eficacia: • Adulto, la evidencia favorece la eficacia Fuerza de la recomendación: • Adulto, Clase IIb Fuerza de la evidencia: • Adulto, Categoría B
Estado regulatorio	**Estado regulatorio**
RX/OTC	RX/OTC

d. POSOLOGÍA

Dosificación según la Ficha Técnica[11]:
La dosis adecuada de Colecalciferol puede ser diferente para cada paciente. Esta depende de la edad y de los niveles de calcio en sangre del paciente.

Salvo indicación contraria del médico, se recomienda la siguiente posología:
Niños: Dosis profiláctica: Oral, 1 a 2 frascos ampollas al mes.
Dosis terapéutica: Oral, 1 frasco ampolla por semana.
Adultos: Dosis terapéutica: Oral, 1 frasco ampolla por semana durante 3 a 4 semanas.

Dosificación según LEXICOMP[12]:

Osteoporosis, prevención:
Osteoporosis, prevención (uso no indicado en la etiqueta): recomiendan 800 a 1,000 UI/día (20 a 25 mcg/día) por vía oral en adultos ≥ 50 años, a través de fuentes dietéticas o suplementos si es necesario.

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED[13]

Dynamed, en relación al calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis señala lo siguiente:

- Basándose en la Sociedad de Endocrinología, sugiere que para los hombres con riesgo de osteoporosis y con niveles bajos de vitamina D (< 30 ng/mL [75 nmol/L]),

[11] DIGEMID-Perú. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. Vitamina D3 (Raquiferol) Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[12] Lexicomp. Colecalciferol (Geriatric Lexi-Drugs). Disponible: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrie
[13] Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2022]. Disponible: www.dynamed,com

considerar ofrecer suplementos de vitamina D para lograr 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en la sangre niveles ≥ 30 ng/mL (75 nmol/L)

- Las Recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Estadounidense de Endocrinología (AACE/ACE) para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica señala:
    - Considere medir la 25(OH)D sérica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D, especialmente en personas con osteoporosis (AACE/ACE Grado B, Nivel 2)
    - mantener la 25(OH)D sérica ≥ 30 ng/mL (75 nmol/L), con el rango preferido de 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) (AACE/ACE Grado A, Nivel 1)
    - complementar con vitamina D_3 (si es necesario); normalmente se necesitan 1,000-2,000 UI/día (25-50 mcg) por vía oral para mantener un nivel sérico óptimo de 25(OH) D (AACE/ACE Grado A, Nivel 1)
    - ofrecer dosis más altas de vitamina D_3 si el paciente presenta factores como malabsorción, obesidad o edad avanzada (AACE/ACE Grado A, Nivel 1)
- En la Declaración de consenso de la Sociedad Estadounidense de Geriatría de 2014 sobre la vitamina D para la prevención de caídas y sus consecuencias señalan que los médicos deben recomendar a los pacientes que tomen suplementos de vitamina D ≥ 1,000 UI/día (25 mcg/día) por vía oral más calcio (comúnmente 1,000-1,200 mg/día de calcio elemental) por vía oral para reducir el riesgo de fractura y caídas
- En la eficacia de la suplementación con calcio y vitamina D para la salud ósea señala lo siguiente:

  En riesgo de fracturas en adultos mayores:
    - Los suplementos de calcio tienen evidencia contradictoria para la reducción de fracturas en hombres y mujeres mayores **(Nivel DynaMed 2).**
    - Los suplementos de vitamina D por sí solos pueden no reducir el riesgo de fracturas **(Nivel DynaMed 2)**
    - La suplementación con calcio más vitamina D parece reducir las fracturas en adultos mayores, particularmente en entornos institucionalizados, pero puede no ser así en personas que viven en la comunidad **(Nivel DynaMed 2)**

  En riesgo de caídas, la suplementación con calcio más vitamina D puede reducir las caídas en pacientes ancianos de alto riesgo y en mujeres ≥ 65 años, pero no en hombres ≥ 65 años **(Nivel DynaMed 2)**

  En riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas:
    - Los suplementos de calcio, los resultados inconsistentes para la reducción de fracturas **(Nivel DynaMed 2)**
    - Los suplementos de calcio más vitamina D (versus placebo o ningún tratamiento), tienen resultados contradictorias sobre la eficacia en la reducción de la tasa de fracturas **(Nivel DynaMed 2)**

  En riesgo de caídas en mujeres posmenopáusicas:
    - La adición de vitamina D a los suplementos de calcio en dosis altas dos veces al mes o en dosis bajas diarias puede no estar asociada con una reducción de las caídas en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia de vitamina D **(Nivel DynaMed 2)**

  - Los suplementos de calcio más vitamina D están asociados con una incidencia reducida de caídas múltiples que requieren intervención médica (en comparación con ningún suplemento) **(Nivel DynaMed 2)**
  - Los suplementos de calcio más vitamina D podrían reducir las caídas en mujeres mayores **(Nivel DynaMed 2)**
- La suplementación con vitamina D puede no reducir el riesgo de fractura de cadera en adultos ≥ 50 años **(Nivel DynaMed 2)**
- La suplementación con vitamina D de 792-2,000 UI/día (19,8-50 mcg/día) con o sin calcio puede reducir el riesgo de fractura de cadera y no vertebral en comparación con placebo o calcio solo en personas ≥ 65 años **(Nivel DynaMed 2)**
- La vitamina D 4,000 UI o 10,000 UI durante 3 años pueden reducir la densidad mineral ósea radial en comparación con 400 UI de vitamina D en adultos sanos sin osteoporosis de 55 a 70 años **(Nivel DynaMed 3)**
- La vitamina D3 1,000 UI/día (25 mcg/día) asociada con una menor reducción en las pérdidas de densidad mineral ósea de la cadera en comparación con vitamina D3 400 UI/día (10 mcg/día) y placebo en mujeres posmenopáusicas **(Nivel DynaMed 3)**

UPTODATE[14]

En UpToDate, las revisiones sistemáticas y los meta-análisis sobre la suplementación de vitamina D en osteoporosis han informado resultados variables.

- El meta-análisis de los ensayos que compararon el calcio, la vitamina D o ambos con placebo o ningún tratamiento en adultos mayores informaron una reducción beneficiosa de las fracturas con calcio y calcio más vitamina D, pero no con vitamina D sola. Las reducciones del riesgo relativo (RR) de fractura de cadera oscilaron entre 0,81 y 0,87 para la administración de suplementos combinados de calcio y vitamina D. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con vitamina D no reduce el riesgo de fractura a menos que haya suficiente calcio.
- En una revisión sistemática de 11 ensayos (51,419 adultos ≥50 años) que compararon vitamina D (300 a 700 UI/día o 100,000 UI mensuales), sin o con calcio (500 a 1,600 mg diarios) con placebo o control, la suplementación con vitamina D redujo la incidencia de fractura total (un ensayo, diferencia de riesgo absoluto [ARD] -2,26 %, IC 95 %: -4,53 a 0 %) pero no la fractura de cadera (tres ensayos, ARD -0,01 %, IC95 % -0,8 a 0,78 %). La suplementación con vitamina D y calcio no tuvo efecto sobre la incidencia de fractura total o de cadera.

BEST PRACTICE[15]

Best Practice en relación del tratamiento de osteoporosis señala siguiente:

En el tratamiento de osteoporosis no inducida por glucocorticoides o inducida por glucocorticoides; consideran a los medicamentos (bifosfonato, denosumab, agonista del receptor de la hormona paratiroidea, teriparatida o abaloparatida entre otros) en las diferentes líneas de tratamiento, y en todas ella se agrega suplemento de calcio y vitamina D. La vitamina D mencionada es ergocalciferol: 700-800 UI por vía oral una vez al día.

[14] Rosen H. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. UpToDate® (version 47.0). [Internet]. [Fecha de consulta: agosto del 2022]. URL disponible en: http://www.uptodate.com

[15] Best Practice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Osteoporosis. [actualizada el 29/07/2020; consultado el 08/08/22]. Disponible en: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html

La suplementación de la dieta con calcio y vitamina D tiene como objetivo prevenir la osteoporosis y reducir la incidencia de fracturas. Aunque se ha demostrado que la combinación de calcio y vitamina D reduce las fracturas únicamente en poblaciones de residencias de ancianos, se recomienda aconsejar inicialmente a todas las personas con osteoporosis que tomen estos suplementos dietarios.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS

ESTADOS UNIDOS

The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis - Bone Health and Osteoporosis Foundation- BHOF (2022)[16]

La BHOF recomienda una ingesta diaria de 800 a 1,000 UI de vitamina D para adultos mayores de 50 años. Las ingestas dietéticas de referencia del Instituto de Medicina para la vitamina D son 600 UI diarias hasta los 70 años y 800 UI/día para adultos ≥ 71 años. Las recomendaciones para la vitamina D se basan en ingestas suficientes para mantener una concentración sérica de 25(OH)D de 20 ng/mL en ≥ 97,5 % de la población. Un nivel ligeramente más alto de 25(OH)D en suero (aproximadamente 30 ng/mL) se asocia con una absorción óptima de calcio y, por lo tanto, referido por la BHOF. El límite superior de ingesta de vitamina D según el IOM es de 4,000 UI/día para adultos, por encima del cual existe la posibilidad de efectos adversos. El rango normal actual para los niveles de 25(OH)D es de 20 a 50 ng/mL. Algunos estudios sugieren que la ingesta excesiva de vitamina D puede tener impactos adversos en los huesos a través de un mayor riesgo de caídas y fracturas.

Asimismo, destacan que existe una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con osteoartritis avanzada que se presentan para reemplazo total de cadera, así como en pacientes con fractura de cadera y osteoporosis (incluidos los que toman medicamentos antifractura). La deficiencia de vitamina D debe corregirse para optimizar los resultados quirúrgicos y/o farmacológicos.

La vitamina D suplementaria debe administrarse en cantidades capaces de elevar los niveles séricos de 25(OH)D a aproximadamente 30 ng/mL (75 nmol/L) y mantenerlos en este nivel. Los adultos que tienen deficiencia de vitamina D generalmente se tratan con 50,000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 una vez a la semana (o la dosis diaria equivalente de 7,000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 durante 5 a 8 semanas) para lograr un nivel sanguíneo de 25(OH)D de aproximadamente 30 ng/mL. Este régimen debe ir seguido de una terapia de mantenimiento de 1,000 a 2,000 UI/día o cualquier dosis que sea necesaria para mantener el nivel sérico objetivo. Los adultos con malabsorción en curso pueden requerir dosis de reemplazo más altas de vitamina D para alcanzar y mantener la suficiencia.

Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis han encontrado evidencia insuficiente o contradictoria para respaldar el uso de suplementos de vitamina D solos (sin calcio) para promover la salud musculoesquelética en adultos que viven en la comunidad. Un posible papel de la vitamina D suplementaria en la prevención de caídas ha sido objeto de estudio y datos no concluyentes. Los resultados del estudio VITAL, no respaldaron el uso de suplementos de vitamina D (2,000 UI/día frente a grupos de placebo) para prevenir caídas en una población generalmente sana. Estos hallazgos son consistentes con meta-análisis recientes y otros estudios controlados aleatorios en poblaciones de todo el mundo que no han encontrado que la vitamina D suplementaria sea efectiva para reducir el riesgo de caídas.

[16] LeBoff, M., Greenspan, S., Insogna, K. *et al.* The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* (2022). https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y

American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis (2020)[17]

La guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología en el tratamiento de osteoporosis en la postmenopausia señala lo siguiente:

- En las medidas fundamentales para la salud ósea, señala:
  - Controle la 25-hidroxivitamina D sérica (25[OH]D) en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D, particularmente aquellos con osteoporosis **(Grado B; BEL 2)**.
  - Mantener la 25-hidroxivitamina D sérica (25[OH]D) ≥30 ng/mL en pacientes con osteoporosis (rango preferible, 30 a 50 ng/mL) **(Grado A; BEL 1)**.
  - Complemente con vitamina D_3 si es necesario, con una dosis diaria de 1,000 a 2,000 UI normalmente requerida para mantener un nivel sérico óptimo de 25(OH)D **(Grado A; BEL 1)**.
  - Pueden ser necesarias dosis más altas de vitamina D_3 en pacientes con factores presentes como obesidad, malabsorción y edad avanzada **(Grado A; BEL 1)**.
- La vitamina D juega un papel importante en la absorción de calcio y la salud ósea y puede ser importante en el rendimiento muscular, el equilibrio y el riesgo de caídas. Además, el estado óptimo de vitamina D puede aumentar la respuesta a la terapia con bisfosfonatos, aumentar la DMO y prevenir fracturas. Muchas organizaciones científicas recomiendan la ingesta de al menos 1,000 UI de vitamina D por día para adultos de 50 años o más. El Instituto de Medicina (IOM) sugiere 4,000 UI de vitamina D por día como el límite superior seguro en la población general. La deficiencia de vitamina D es común en pacientes con osteoporosis y fractura de cadera. Es recomendable medir los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes con riesgo de deficiencia, especialmente en aquellos con osteoporosis. La eficacia del tratamiento contra la osteoporosis puede verse obstaculizada por la deficiencia de vitamina D. La dosis de vitamina D necesaria para corregir la deficiencia de vitamina D varía entre las personas, con datos recientes que sugieren dosis diarias de vitamina D superiores a 1,000 UI o incluso 4,000 UI pueden ser necesarias. Además, los factores del paciente, incluida la obesidad y los antecedentes de malabsorción, pueden influir en el estado de la vitamina D y aumentar la dosis de vitamina D necesaria para alcanzar los niveles adecuados.
- Un meta-análisis de estudios aleatorizados en mujeres posmenopáusicas encontró una reducción significativa de las fracturas de cadera y no vertebrales con suplementos de vitamina D en dosis de 700 a ≥800 UI/día. El estudio Women's Health Initiative (WHI) mostró un aumento pequeño pero significativo en la DMO de la cadera (1%) en el grupo que recibió 1,000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. Además de los efectos óseos de la vitamina D, algunos estudios también han demostrado una mejora en la fuerza muscular, el equilibrio, riesgo de caídas y supervivencia. Sin embargo, un ensayo aleatorizado en pacientes ancianos frágiles con niveles medios de 25(OH)D basales de 18,4 a 20,9 ng/mL que comparó tres dosis mensuales diferentes de vitamina D (un grupo de control de dosis baja que

[17] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL

recibió 24,000 UI de vitamina D_3 , un grupo que recibió 60,000 UI de vitamina D_3 y un grupo que recibió 24,000 UI de vitamina D_3 más 300 µg de calcifediol) mostró un aumento de las caídas con las dos megadosis de vitamina D, lo que demuestra que se debe tener precaución con la dosificación en bolo en esta población de pacientes hasta que se conozca la dosis. Tampoco se recomiendan mega dosis únicas de bolos anuales de vitamina D, según un ensayo aleatorizado controlado con placebo en mujeres con factores de riesgo de fractura de cadera (edad mediana 76 años y nivel basal medio de 25[OH]D de 21 ng/mL), administraron anualmente 500,000 UI de vitamina D_3. Además, las altas concentraciones de vitamina D_3 (colecalciferol) obtenidas con la dosificación en bolo pueden inducir la 24-hidroxilación, lo que da como resultado una vitamina D inactiva.

- Adultos con insuficiencia o deficiencia de vitamina D (25[OH]D sérica de 20 a 29 o <20 ng/mL, respectivamente) pueden tratarse con 5,000 UI de vitamina D_3 al día durante 8 a 12 semanas para alcanzar un nivel de 25(OH)D en sangre >30 ng/mL. Se debe usar vitamina D_3 (colecalciferol) en lugar de vitamina D_2 como reemplazo.
- El régimen de reposición mencionado anteriormente debe ir seguido de una terapia de mantenimiento de 1,000 a 2,000 UI de vitamina D_3 al día (o una dosis apropiada para mantener un nivel adecuado de 25[OH]D en la sangre). Es posible que se requiera una dosis más alta en pacientes con obesidad o malabsorción y en aquellos que toman medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina D, así como en otras personas. Solo en situaciones clínicas poco frecuentes es necesario prescribir un tratamiento con dosis altas (p. ej., 50,000 UI) de vitamina D.

American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences (2014)[18]

La Sociedad Estadounidense de Geriatría sobre suplementos de vitamina D para adultos mayores señala lo siguiente:

- Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos de la vitamina D_2 y la vitamina D_3, los médicos deben recomendar intervalos de administración de suplementos de vitamina D_3 ≤ 4 meses e intervalos de administración de suplementos de vitamina D_2 ≤ 14 días.
- Los médicos no deben recomendar grandes dosis en bolo de vitamina D_2 o D_3 (≥300,000 UI).

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se encontró evaluaciones de tecnologías sanitarias que comparen el colecalciferol versus el ergocalciferol en el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, se encontró dos evaluaciones de tecnología sanitaria (CADTH 2019 y CADTH 2021) sobre los suplementos de vitamina D para la prevención de caídas y fracturas a largo plazo.

CADTH (2019)[19] realizaron una evaluación de tecnología sanitaria sobre los suplementos de vitamina D para la prevención de caídas y fracturas a largo plazo en residentes de centros de atención, para lo cual seleccionaron una revisión sistemática (Cameron et al., 2018), un ECA (Ginde et al., 2017), un estudio económico y tres guías de práctica clínica.

[18] American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc. 2014;62(1):147-152. doi:10.1111/jgs.12631

[19] Vitamin D Supplementation for the Prevention of Falls and Fractures in Residents of Long-Term Care Facilities: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa: CADTH; 2019 Apr. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal

Una de las intervenciones evaluadas en la revisión sistemática fue la suplementación con vitamina D (vitamina D_3 o vitamina D_2 + calcio) en comparación con la atención habitual o placebo. La dosis de vitamina D varió de 400 UI a 800 UI de vitamina D_3 al día, o de 800 UI a 1,100 UI de vitamina D_2 al día. El ECA identificado comparó el suplemento de vitamina D_3 en dosis altas (100,000 UI mensuales) con el suplemento de vitamina D_3 en dosis estándar (es decir, un placebo mensual para los participantes que tomaban de 400 a 1,000 UI al día, o un suplemento mensual de 12,000 UI para los que tomaban menos de 400 UI diariamente).

La evidencia de calidad moderada sobre la eficacia clínica sugiere que la administración de suplementos de vitamina D en una dosis de 800 UI a 1,100 UI diarias puede reducir la tasa de caídas (número de caídas), pero puede tener poco efecto sobre el riesgo de caídas (número de personas que se caen) en residentes de cuidados prolongados. Sigue siendo incierto el efecto de la administración de suplementos de vitamina D sobre el riesgo de fracturas o eventos adversos relacionados con caídas, ya que la calidad de la evidencia fue baja. Encontraron que la administración de suplementos de vitamina D es una intervención más rentable que ninguna intervención para prevenir las caídas y las lesiones relacionadas con las caídas. Todas las pautas identificadas recomiendan suplementos de vitamina D para residentes de cuidados a largo plazo con una dosis diaria de al menos 1,000 UI. Las dosis diarias altas de vitamina D (> 4,000 UI diarias) pueden provocar mayores tasas de caída y, por lo tanto, no se recomiendan.

Se necesitan ensayos adicionales que evalúen el efecto de la administración de suplementos de vitamina D sobre las fracturas relacionadas con caídas. Es probable que los hallazgos generales de esta revisión con respecto a la administración de suplementos de vitamina D y la prevención de caídas en residentes de cuidados a largo plazo puedan generalizarse al contexto canadiense.

CADTH 2021[20] realizaron una actualización de la evaluación de tecnología sanitaria sobre los suplementos de vitamina D para la prevención de caídas y fracturas a largo plazo en residentes de centros de atención, para lo cual identificaron tres revisiones sistemáticas (Thanapleutiwong et al. (2020), Chakhtoura et al. (2020) y Yao et al. (2019), que informaron sobre la efectividad clínica de la suplementación con vitamina D con o sin calcio en comparación con control, placebo o ningún tratamiento para la prevención de caídas y fracturas en personas mayores. Las dosis de vitamina D oscilaron entre 100 UI/día y 2,285 UI/día. Las dosis de Ca oscilaron entre 360 mg y 2,000 mg.

Para la vitamina D con o sin Ca en comparación con el control, los resultados de la tasa de caídas en personas mayores en entornos de cuidado a largo plazo fueron mixtos; algunas revisiones informaron una reducción estadísticamente significativa en la tasa de caídas para personas mayores en residencias institucionales o viviendas de atención médica mientras que otras informaron que las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas para personas mayores en residencias institucionales. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de caídas con suplementos de vitamina D (con o sin Ca) en comparación con el control.

Los hallazgos de este informe de la CADTH del 2021 fueron generalmente similares a los hallazgos informados en el informe anterior del 2019, con algunas excepciones. En el informe 2021, los hallazgos con respecto a la reducción en la tasa de caídas con suplementos de vitamina D en comparación con el control fueron mixtos, siendo estadísticamente significativos o no estadísticamente significativos mientras que en el informe CADTH de 2019, la tasa de caídas se redujo significativamente desde el punto de vista estadístico con la suplementación con vitamina D en comparación con el control. Esta

[20] Vitamin D Supplementation for the Prevention of Falls and Fractures in Residents of Long-Term Care Facilities: A 2021 Update. CADTH Health Technology Review

diferencia en los hallazgos entre los informes de CADTH, indican que probablemente se deba a la descripción general incluida, para la cual realizaron búsquedas en múltiples bases de datos y en las que el período de búsqueda fue diferente (2012 a 2018), y porque la búsqueda incluyó varias revisiones sistemáticas.

Señalan que el papel de la suplementación con vitamina D en la reducción de caídas y fracturas en personas mayores necesita más investigación para determinar definitivamente los subconjuntos de personas mayores (como los que viven en entornos específicos de cuidado a largo plazo, grupos de edad, etnia y comorbilidades) que probablemente se beneficiarán y qué dosis de vitamina D probablemente sean beneficiosas.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos de calidad que evalúen la eficacia de colecalciferol vs ergocalciferol en diferente dosis, incluyendo 600,000 UI, para el tratamiento de la osteoporosis.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos de calidad que evalúen la seguridad de colecalciferol vs ergocalciferol en diferente dosis, incluyendo 600,000 UI, para el tratamiento de la osteoporosis.

a. BASES DE DATOS DE MEDICAMENTOS

Lexicomp[21]

Reacciones adversas
No hay reacciones adversas enumeradas en la etiqueta del fabricante.

Contraindicaciones
Se recomiendan no utilizar el producto vitamina D_3, si presenta:

- hipercalcemia,
- hiperparatiroidismo primario,
- sarcoidosis,
- hipervitaminosis D,
- síndrome de Williams o
- embarazo

La documentación de reactividad cruzada alergénica para la vitamina D es limitada. Sin embargo, debido a las similitudes en la estructura química y/o las acciones farmacológicas, no se puede descartar con certeza la posibilidad de sensibilidad cruzada.

Micromedex[22]

Micromedex en cuanto a la toxicidad y sobredosis señala lo siguiente:

La sobredosis es rara y la toxicidad es leve después de una sobredosis aguda, pero ocasionalmente se desarrolla una toxicidad severa después de la ingestión crónica de grandes cantidades. En algunos casos, la exposición se ha producido debido a la fortificación

[21] Lexicomp®. Vitamin D3 (cholecalciferol): Drug information. Fecha de consulta: Agosto 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/
[22] Micromedex Drug Summary Information. Colecalciferol. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: agosto 2022]. URL disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/

excesiva de los alimentos o al uso excesivo de suplementos. La hipercalcemia es característica de la toxicidad por vitamina D. En la toxicidad leve es probable que ocurran náuseas, vómitos y calambres abdominales con una ingestión aguda; otros síntomas incluyen: anorexia, estreñimiento o diarrea, debilidad, fatiga, irritabilidad, somnolencia, dolor de cabeza y mareos. En cuanto la toxicidad severa generalmente, solo se observa después de la ingestión crónica de grandes cantidades de vitamina D como convulsiones, confusión, puede presentarse ataxia, trastornos psicóticos, coma o insuficiencia renal. Se pueden desarrollar arritmias cardíacas y presentar poliuria y polidipsia. Los eventos adversos generalmente no se informan con el uso normal.

La dosis tóxica específica no se ha establecido. Se ha informado toxicidad después de la ingesta diaria de vitamina D de 50,000 a 150,000 UI durante períodos prolongados.

- En adultos: Dos adultos ingirieron suplementos que contenían magna dosis (error de fabricación) de vitamina D (1'864,000 y 970,000 UI de vitamina D3 al día, respectivamente) diariamente durante varios meses y desarrollaron toxicidad significativa y concentraciones elevadas prolongadas de 5-hidroxivitamina D durante un año; sin embargo, no se desarrollaron secuelas permanentes. Dos pacientes de edad avanzada no desarrollaron evidencia de efectos clínicos después de recibir inadvertidamente 2'000,000 de UI de vitamina D3.
- En pediatría: Un niño de 20 meses desarrolló hipercalcemia severa (calcio sérico 20 mg/dL) luego de una exposición repetida a vitaminas gomosas que contenían calcio y vitamina D; se recuperó luego de un manejo intensivo con calcitonina y ácido zoledrónico. Un niño de 3 meses recibió sin darse cuenta 12,000 UI de vitamina D al día durante aproximadamente 20 días; se elevó un nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (422 ng/mL), pero no se desarrollaron síntomas. En un caso similar, un niño de 2 meses recibió 12,000 UI de vitamina D durante aproximadamente 30 días; su nivel sérico de 25-hidroxivitamina D aumentó notablemente (750 ng/mL), presentándose conjuntamente hipercalcemia; el niño se recuperó por completo después de cuidados de apoyo. Además, notificaron una sobredosis grave de vitamina D en 2 niños después de que cada uno recibieran aproximadamente 1,5 millones UI de vitamina D.

b. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS[23]

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió las siguientes reacciones adversas respecto al colecalciferol:

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como poco frecuentes (> 1/1000 a <1/100) o raras (> 1/10.000 a <1/1000).

Sistema afectado	***Efecto adverso***	***Frecuencia***
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipercalcemia e hipercalciuria	*Poco frecuentes*
Trastornos de la piel y subcutáneos	prurito, rash y urticaria	*Raros*

La AEMPS en el año 2019 realizó una nota informativa con respecto a "*Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría*"[24]:

[23] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Colecalciferol (Thorens). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; agosto del 2022]. Disponible: http://www.aemps.gob.es
[24] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Nota informativa: "Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; (Fecha de publicación: 19 de marzo 2019). Disponible: http://www.aemps.gob.es

Casos de hipercalcemia en pediatría
Se han notificado casos graves de hipercalcemia en recién nacidos y lactantes, asociados a la utilización de colecalciferol. En todos estos casos se habían administrado a los niños dosis diarias muy superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D. Llama la atención que en algunos casos se utilizaba una presentación para adultos, no autorizada para su uso en pediatría.

Se recuerda que, para su uso en pediatría, colecalciferol como monofármaco está comercializado como:

- Gotas orales para administración diaria: Deltius® y Thorens® 10,000 UI/mL (1 gota contiene 200 UI); Vitamina D3 Kern Pharma 2,000 UI/mL (3 gotas ó 0,1 mL contienen 200 UI).
- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas según la edad del niño: Videsil® 25,000 UI solución oral. Su uso debe reservarse para aquellos casos en los que no es posible la administración diaria.

Por otra parte, se dispone de soluciones orales de Deltius® y Thorens® en frascos unidosis de 2,5 mL, que contienen 25,000 UI y no están indicadas para niños; sólo están indicadas para adultos debido a su alta concentración.

Casos de hipercalcemia en adultos
Se han notificado casos graves de hipercalcemia en adultos asociados a la administración de calcifediol (metabolito de colecalciferol). En todas las ocasiones el paciente había utilizado una pauta de administración con una mayor frecuencia de dosificación que la recomendada en la ficha técnica del producto.

La disponibilidad comercial de diversas presentaciones de calcifediol para adultos (Hidroferol®), que tienen pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única) pueden contribuir a la aparición de estos errores con daño para el paciente. En particular, los errores más frecuentes se han debido a la utilización diaria de presentaciones que deben pautarse solamente una vez al mes.

Como recordatorio, se incluyen a continuación las presentaciones comercializadas de calcifediol para adultos (Hidroferol®):

- Administración diaria: Hidroferol® gotas orales: 6,000 UI/mL (25 gotas) (240 UI/gota).
- Administración mensual: Hidroferol® 0,266 mg cápsulas y solución oral: 16,000 UI por cápsula o ampolla bebible.
- Administración única: Hidroferol® choque 3 mg solución oral: 180,000 UI por ampolla bebible.

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. Costo[25]

Costo de Vitamina D_3 600,000 UI/10 mL Solución oral = S/ 20.7 soles (mediana)

b. Consumo[26]

El producto Colecalciferol 600,000 UI/10 mL Solución oral no registra consumo en el periodo marzo 2021 – abril 2022.

[25] MINSA. DIGEMID. Precio de observatorio de productos farmacéuticos. [Internet]. Fecha de consulta: Agosto 2022. Disponible en: http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto
[26] MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimientos de Minsa desde marzo 2021- abril 2022. Fecha de acceso: Agosto 2022

XI. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	AEMPS[27]	DIGEMID[28]
Colecalciferol	Tratamiento inicial para la deficiencia de vitamina D clínicamente relevante en adultos	• Tratamiento de hipocalcemia crónica. • Tratamiento de osteodistrofia. • Tratamiento y profilaxis de raquitismo. • Tratamiento y profilaxis de tetania. • Tratamiento y profilaxis de deficiencia de vitamina D

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos[29], se encuentra incluido el medicamento Colecalciferol, así como el medicamento Ergocalciferol; ambos son alternativas terapéuticas de cada uno.

27. VITAMINS AND MINERALS	
☐ colecalciferol [c] Therapeutic alternatives: - ergocalciferol	**Oral liquid:** 400 IU/mL. **Solid oral dosage form:** 400 IU; 1000 IU.
☐ ergocalciferol Therapeutic alternatives: - colecalciferol	**Oral liquid:** 250 micrograms/mL (10 000 IU/mL). **Solid oral dosage form:** 1.25 mg (50 000 IU).

Cuando el símbolo [c] se coloca junto a un medicamento individual o a una concentración de medicamentos en la lista complementaria, significa que el medicamento o los medicamentos requieren instalaciones de diagnóstico o control especializadas, y/o atención médica especializada, y/o formación especializada para su uso en niños.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

El medicamento Colecalciferol (Vitamina D_3) 600,000 UI/10 mL Solución oral no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[30].

[27] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Colecalciferol (Thorens) 25000UI/2.5 mL. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; agosto del 2022]. Disponible: http://www.aemps.gob.es
[28] DIGEMID-Perú. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. Vitamina D3 (Raquiferol) Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[29] WHO- World Health Organization 2021. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 22th. March 2021.
[30] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: agosto 2022

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

La vitamina D es una vitamina liposoluble que desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo y también afecta muchas otras funciones reguladoras celulares fuera del sistema esquelético

Los sumarios y las guías de práctica clínica incluyen a la vitamina D en el tratamiento y prevención de osteoporosis; recomiendan en adultos ≥50 años, vitamina D 800 a 1,000 UI/día por vía oral. El límite superior de ingesta de vitamina D es de 4,000 UI/día para adultos, por encima del cual existe la posibilidad de efectos adversos. Algunos estudios sugieren que la ingesta excesiva de vitamina D puede tener impactos adversos en los huesos a través de un mayor riesgo de caídas y fracturas. Solo ofrecer dosis altas de vitamina D_3 si el paciente presenta factores como malabsorción, obesidad o edad avanzada (p. ej., 50,000 UI de vitamina D). Además, en adulto mayores no recomiendan grandes dosis en bolo de vitamina D_2 o D_3 (≥300,000 UI). Asimismo, señalan que las revisiones sistemáticas y los meta-análisis han encontrado evidencia insuficiente o contradictoria para respaldar el uso de suplementos de vitamina D solos (sin calcio) para promover la salud musculoesquelética en adultos como reducción de caídas y el riesgo de fractura. Además, señalan que los suplementos de vitamina D por sí solos pueden no reducir el riesgo de fracturas.

No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias sobre la eficacia y seguridad comparativa de colecalciferol vs ergocalciferol para el tratamiento de déficit de vitamina D y osteoporosis. Sin embargo, se encontró dos evaluaciones de tecnología sanitaria de CADTH (2019 y 2021) que informaron sobre la efectividad clínica de la suplementación con vitamina D con o sin calcio en comparación con control, placebo o ningún tratamiento para la prevención de caídas y fracturas en personas mayores. Las dosis incluidas variaron desde 400 UI a 12,000 UI. Los hallazgos del informe del 2021 fueron generalmente similares al informe del 2019, con algunas excepciones; en el informe del 2021, los hallazgos a la reducción de la tasa de caídas con suplementos de vitamina D en comparación con el control fueron contradictorios, mientras que el informe del 2019 hubo una reducción significativa en la tasa de caídas en comparación con el control. Además, no recomiendan dosis diarias altas de vitamina D3 (> 4,000 UI diarias) porque pueden provocar mayores tasas de caída.

No se encontraron revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos de calidad que evalúen la eficacia ni seguridad de colecalciferol vs ergocalciferol en diferente dosis, incluyendo 600,000 UI, para el tratamiento de la osteoporosis.

En una base de datos de medicamentos se señala que la toxicidad severa se observa generalmente después de una ingestión crónica de grandes cantidades de vitamina D, presentándose convulsiones, confusión, ataxia, trastornos psicóticos, coma o insuficiencia renal; así como se pueden desarrollar arritmias cardíacas, poliuria y polidipsia. La dosis tóxica específica no se ha establecido; sin embargo, han informado que la toxicidad se presenta después de la ingesta diaria de vitamina D de 50,000 a 150,000 UI durante períodos prolongados.

Las reacciones adversas reportadas por la AEMPS fueron: hipercalcemia, hipercalciuria, prurito, rash y urticaria.

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos, se encuentra incluido el medicamento colecalciferol liquido oral 400 UI/mL y forma sólido oral: 400 IU y 1,000 IU. Así mismo, se encuentra el ergocalciferol y ambos son considerados como alternativas terapéuticas de cada uno.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Colecalciferol (vitamina D_3) 600,000 UI/10 mL Solución oral para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).