

Olmos JM¹, Arnaiz F¹, Hernández JL¹, Olmos-Martínez JM², González Macías J¹

¹ Departamento de Medicina Interna

² Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Sanitaria (IDIVAL) - Universidad de Cantabria - Santander (España)

Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200005>

Correspondencia: José M. Olmos - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)

Correo electrónico: miromj@humv.es

Fecha de recepción: 14/04/2018

Fecha de aceptación: 25/06/2018

Resumen

Objetivos: Valorar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, en pacientes osteoporóticos tratados durante un año con calcifediol.

Métodos: Se han estudiado 156 pacientes con osteoporosis (23 varones y 133 mujeres) de 71,9±9,6 años de edad que habían recibido tratamiento con calcifediol durante al menos un año. Noventa y dos de ellos recibieron 0,266 mg de calcifediol cada quince días y los 64 restantes la misma dosis una vez al mes. Se determinaron los niveles séricos de 25(OH)D, PTH intacta (PTH_i), propéptido aminoterminal del procólágeno tipo I (PINP) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX), antes y un año después de iniciar el tratamiento.

Resultados: Con ambas pautas de tratamiento se observó un aumento significativo en la concentración de 25(OH)D ($p<0,001$). El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 20 y 30 ng/ml fue similar con ambas pautas, mientras que el de pacientes que sobrepasó los 60 ng/ml fue mayor con la dosis quincenal ($p<0,01$). La concentración de PTH_i disminuyó de forma significativa tras la administración de calcifediol, aunque en esta ocasión no hubo diferencias entre las dos formas de tratamiento. Ambos marcadores, PINP y CTX, disminuyeron de forma similar en los pacientes tratados con antirresortivos ($p<0,0001$), sin que estos cambios guardaran relación con la pauta de calcifediol.

Conclusiones: La administración mensual de 0,266 mg de calcifediol es adecuada para lograr unos niveles eficaces de vitamina D, y es también suficientemente segura como para evitar que se alcancen niveles potencialmente perjudiciales de la misma, por lo que sería preferible a la pauta quincenal en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: *calcifediol, PTH, osteoporosis, vitamina D, marcadores de la remodelación.*

Monthly versus biweekly calcifediol in the treatment of osteoporotic patients. Study in real life

Summary

Objectives: To assess serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D, in osteoporotic patients treated for one year with calcifediol.

Methods: We have studied 156 patients with osteoporosis (23 males and 133 females), aged 71,9±9,6 years who had received treatment with calcifediol for at least one year. Ninety-two of them received 0.266 mg of calcifediol every fifteen days and the remaining 64 the same dose once a month. Serum levels of 25(OH)D, intact PTH (iPTH), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (PINP) and C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (CTX) were determined before and one year after starting treatment.

Results: A significant increase in the concentration of 25(OH)D was observed with both treatment regimens ($p < 0.001$). The percentage of patients who reached levels of 25(OH)D higher than 20 and 30 ng/ml was similar with both guidelines, while the percentage of patients exceeding 60 ng/ml was higher with the biweekly dose ($p < 0.01$). The concentration of iPTH decreased significantly after the administration of calcifediol, although on this occasion there were no differences between the two forms of treatment. Both bone remodeling markers, PINP and CTX, decreased similarly in patients treated with antiresorptives ($p < 0.0001$), without these changes being related to the calcifediol regimen.

Conclusions: The monthly administration of 0.266 mg of calcifediol is adequate to achieve effective levels of vitamin D, and it is also safe enough to avoid reaching potentially harmful levels of it, so it would be preferable to the biweekly schedule in the usual clinical practice.

Key words: *calcifediol, PTH, osteoporosis, vitamin D, bone remodeling markers.*

Introducción

No existe un acuerdo unánime sobre los niveles de normalidad de la vitamina D en la población general^{1,5}. Algunos autores consideran que hay deficiencia severa de vitamina D cuando los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D o calcifediol) se encuentran por debajo de 10 ng/mL, deficiencia moderada cuando están entre 10 y 20 ng/mL, insuficiencia entre 20 y 30 ng/mL y valores adecuados si están por encima de 30 ng/mL^{1,3}. Otros, en cambio, como el Instituto de Medicina de Estados Unidos, proponen valores para la población general sana por encima de 20 ng/mL⁴. Tampoco está completamente establecido el nivel que podría considerarse excesivo y potencialmente perjudicial, aunque hay tendencia a situarlo en torno a los 50-60 ng/mL^{5,7,8}.

Por lo que se refiere específicamente a los enfermos con osteoporosis, en la mayoría de las Guías de Práctica Clínica se señala que el tratamiento con fármacos antiresorptivos o anabólicos debe acompañarse de un aporte adecuado vitamina D, además de una cantidad apropiada de calcio⁹⁻¹¹. Este último, siempre que sea posible, debe administrarse con la dieta, mientras que la vitamina D se recomienda que se administre en forma de suplementos. Un aspecto también debatido es el de los niveles séricos de 25(OH)D que deben alcanzar los pacientes con esta enfermedad, aunque la mayoría de autores y sociedades científicas, incluidas las españolas, consideran que serían aconsejables concentraciones séricas por encima de 30 ng/mL^{2,3,5,6,9-12}. Para lograr estos objetivos se recomienda administrar una dosis diaria de 800-1.000 UI de vitamina D (en Europa la vitamina D utilizada es la vitamina D₃ –colecalciferol–), aun-

que también puede administrarse su equivalente semanal, quincenal o mensual¹⁰. La potencia biológica de la vitamina D se establece como unidades internacionales (UI), de manera que 1 µg de colecalciferol equivale a 40 UI¹³. En algunos países, como es el caso de España, está también disponible comercialmente la 25-hidroxivitamina D₃, metabolito de la vitamina D también denominado calcifediol o calcidiol. Se encuentra preparado en unidades de dispensación que contienen 0,266 mg. La equivalencia exacta de esta dosis con la vitamina D en términos de actividad metabólica (cuántas UI de actividad de vitamina D supone 1 µg de calcifediol) no se conoce con total precisión, pero la pauta terapéutica más extendida viene siendo la de administrarla una vez al mes o cada quince días, frente a las 800-1.000 UI diarias de colecalciferol que comentábamos más arriba.

El calcifediol es más hidrófilo que el colecalciferol, tiene una vida media más corta, y provoca un aumento más rápido y sostenido en el suero de los niveles de 25(OH)D^{14,15}. Un estudio reciente llevado a cabo en nuestro país en 40 mujeres con osteoporosis postmenopáusica¹⁶ señala que los niveles de 25(OH)D se situaban en torno a los 80 ng/mL (basal: 15,2 ng/mL) tras la administración de una dosis semanal de 0,266 mg de calcifediol durante seis meses, y en torno a los 65 ng/mL (basal: 15,8 ng/mL) con la misma dosis en pauta quincenal. En otro estudio llevado a cabo por nuestro grupo¹⁷ en mujeres osteoporóticas que recibían tratamiento con alendronato, la administración de 0,266 mg de calcifediol semanal durante tres meses también consiguió aumentar los niveles de 25(OH)D de forma similar (82±31 ng/mL; basal 21 ng/mL).

Estos datos parecen señalar que los niveles de 25(OH)D que se alcanzan con la pauta terapéutica semanal o quincenal podrían generar concentraciones superiores a las deseables de vitamina D^{1,5,8}. Cabe pensar, por lo tanto, en la posibilidad de que la administración de una dosis más espaciada de calcifediol en el tiempo sea suficiente para mantener unos niveles adecuados de 25(OH)D en la práctica clínica habitual. Por ello, nos hemos propuesto: a) valorar las concentraciones séricas de 25(OH)D en pacientes osteoporóticos tratados durante un año con dosis quincenales o mensuales de 0,266 mg de calcifediol; y b) determinar si existen cambios en los niveles de parathormona intacta (PTHi) y marcadores de la remodelación, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX), tras la administración de ambas dosis de calcifediol.

Material y métodos

Pacientes

Se revisaron de forma retrospectiva los datos de los últimos 200 pacientes osteoporóticos que habían sido atendidos hasta el momento de realización del estudio en la Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral de nuestro Centro y que habían recibido tratamiento con 0,266 mg de calcifediol (Hidroferol®) quincenal o mensualmente al menos durante un año (media \pm DE: 15 \pm 3 meses). Se consideraron criterios de exclusión el padecimiento de determinados procesos (malabsorción, insuficiencia renal [Filtrado glomerular <45 mL/min/1,73 m²], hipertiroidismo no controlado, hiperparatiroidismo primario, hepatopatías crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas) o el seguimiento de tratamientos que pudieran interferir con el metabolismo óseo (glucocorticoides, anticomiales, tratamientos antihormonales), así como el tratamiento previo con suplementos de vitamina D. Se excluyeron también aquellos que reconocieron un cumplimiento terapéutico inadecuado. El diagnóstico de osteoporosis se había basado en la presencia de fracturas por fragilidad (vertebrales o cadera) o en la existencia de una densitometría ósea con valores de T \leq 2,5 en columna lumbar, cuello femoral o cadera total (DXA, Hologic QDR 4500). La mayoría de los pacientes recibieron además tratamiento con antirresortivos (63% con bisfosfonatos orales, 9% con zoledronato y 28% con denosumab). Los datos clínicos y analíticos se recogieron a través de la historia clínica electrónica. En todos los casos se recogió el mes en que se habían realizado las dos determinaciones analíticas (basal y tras el tratamiento). El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo al dividir el peso en kg. entre la altura en metros al cuadrado. El peso y la altura se midieron estando el paciente en ropa interior y sin zapatos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) local (2017.023).

El criterio para decidir la pauta terapéutica, quincenal o mensual, se basó en la cifra basal de 25(OH)D, prefiriendo la primera en los casos en

que dicha cifra era más baja. No se estableció, sin embargo, un valor de corte preciso, dejando la decisión a la opinión del médico responsable del paciente. El análisis retrospectivo permitió comprobar que el 90% de los pacientes que recibieron la pauta quincenal presentaban valores basales inferiores a los 20 ng/mL, mientras que este porcentaje fue sólo del 53% en el caso de la pauta mensual.

Determinaciones analíticas

Se determinaron los niveles séricos de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX, antes (basal) y al menos un año (12-25 meses) después de iniciar el tratamiento con calcifediol (media \pm DE: 15 \pm 3 meses).

Todas las determinaciones se realizaron en ayunas a primera hora de la mañana. Las determinaciones rutinarias (glucosa, creatinina, calcio, albúmina, fosfato, fosfatasa alcalina) se llevaron a cabo mediante métodos automatizados en un autoanalizador TechniconDax (Technicon Instruments, Colorado, EE.UU.). Las concentraciones séricas de 25(OH)D, PTHi y marcadores de la remodelación (PINP y CTX) se llevaron a cabo mediante un sistema automatizado de quimioluminiscencia. En el caso del 25(OH)D se utilizó el ensayo de quimioluminiscencia de DiaSorin LIAISON (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, EE.UU.), y en las restantes pruebas el ensayo de IDS-ISYS (Immunodiagnostic Systems Hokding PLC, Londres, R.U.). El límite de detección de 25(OH)D fue de 4 ng/mL y los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo del 4,4% y 8,3%, respectivamente. En cuanto a la PTHi, el límite de detección fue de 6 pg/mL, con un rango normal de 10 a 45 pg/mL. Los CV intraensayo e interensayo fueron del 3,7% y 5,4%, respectivamente. El límite de detección del PINP fue de 5 ng/mL (rango de referencia entre 18 y 102 ng/mL) y sus CV intraensayo e interensayo de 4,6% y 9,2%, también respectivamente. Finalmente, los CV intraensayo e interensayo de CTX fueron del 5,9% y 10% respectivamente, y su rango de referencia de 0,152-0,761 ng/mL.

Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE o mediana (rango intercuartílico) y se compararon mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje, y para su comparación se empleó la prueba de χ^2 o el test de Fisher, según procediese. Las diferencias entre los valores basales y anuales de hormonas calciotropas y de marcadores de la remodelación se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon. La asociación entre el porcentaje de cambio (basal-anual) de los niveles séricos de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX, y la edad, el sexo, el IMC, el peso y el mes del año de la determinación de laboratorio se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson/Spearman. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS v20 (Chicago, IL). Se consideró como significativa una $p < 0,05$ en todos los cálculos.

Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión, hemos estudiado finalmente 156 pacientes (23 varones y 133 mujeres) con edades comprendidas entre 49 y 93 años (media \pm DE: 71,9 \pm 9,6). Todos habían recibido tratamiento con calcifediol durante al menos un año, siendo la media de 15 \pm 3 meses. Noventa y dos de ellos habían recibido 0,266 mg de calcifediol cada quince días y los 64 restantes la misma dosis una vez al mes (Tabla 1). Los pacientes que recibieron la pauta quincenal eran de mayor edad (4,6 años mayores; $p < 0,05$). No había, sin embargo, diferencias en el peso ni en el IMC.

Como puede apreciarse en la tabla 2, y de acuerdo con el criterio que había hecho que se optase por una u otra pauta terapéutica, los niveles basales de 25(OH)D fueron inferiores en los pacientes que recibieron calcifediol quincenal que en los que recibieron la dosis mensual ($p < 0,01$). En términos absolutos, la diferencia fue de aproximadamente 7 ng/mL (16,7 ng/mL *vs.* 23,3 ng/mL). Con ambas pautas de tratamiento se observó un aumento significativo en la concentración de 25(OH)D ($p < 0,001$), aunque estos valores fueron mayores con la pauta quincenal que con la mensual (en términos absolutos, 39,5 ng/mL y 15,5 ng/mL, lo que suponía en términos relativos aumentos del 323% y del 85% [$p < 0,0001$]). La concentración final fue claramente superior en los pacientes que habían recibido la pauta quincenal (56,2 \pm 18,5 ng/mL *vs.* 38,8 \pm 12,5 ng/mL; $p < 0,01$).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de 25(OH)D por encima de 20 y 30 ng/mL fue

ligeramente superior con el tratamiento quincenal (100% y 92%, respectivamente) que con la pauta mensual (97% y 80%, respectivamente). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que sobrepasó los 60 ng/mL fue mayor en los pacientes que recibieron la pauta quincenal de calcifediol, 38%, frente al 6% en los pacientes con la pauta mensual ($p < 0,01$).

La concentración de PTHi disminuyó de forma significativa tras la administración de calcifediol con ambas pautas de tratamiento. Es interesante señalar que, pese a la existencia de diferencias en los valores de 25(OH)D al final del estudio, los valores de PTH en dicho momento fueron similares con las dos pautas de tratamiento (Tabla 2, Figura 1). Fueron también similares los cambios en los niveles de PTHi en términos absolutos (-19% *vs.* -20%). Se constata, por tanto, una clara discrepancia en el comportamiento de la 25(OH)D y de la PTH.

Todos los pacientes presentaban basalmente valores de calcio normales y no se detectó ningún caso de hipercalcemia con ambas pautas de tratamiento.

Los resultados de los marcadores de remodelación (PINP y CTX) se recogen también en la tabla 2. Como cabía esperar, ambos marcadores, PINP y CTX disminuyeron de forma significativa en los pacientes tratados con antirresortivos ($p < 0,0001$), sin que estos cambios guardaran relación con la pauta de dosificación de calcifediol (quincenal o mensual).

Finalmente, los cambios en los niveles de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX no tuvieron relación con la edad, el sexo, el peso, el IMC ni el mes del año en que se obtuvieron las muestras.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (dosis quincenal y dosis mensual)

| | Quincenal | Mensual | Total |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Nº pacientes | 92 | 64 | 156 |
| Edad (años) # | 73,8 (9,3) | 69,2 (9,6) | 71,9 (9,6)* |
| Sexo (M/V) | 75/17 | 58/6 | 133/23 |
| Peso (kg) # | 64,9 (13,5) | 63,5 (9,9) | 64,3 (12,0) |
| Talla (m) # | 1,55 (0,06) | 1,56 (0,08) | 1,55 (0,07) |
| IMC (Kg/m ²) # | 26,9 (5,3) | 26,2 (4,5) | 26,6 (4,9) |

#: media (DE); *: $p < 0,05$.

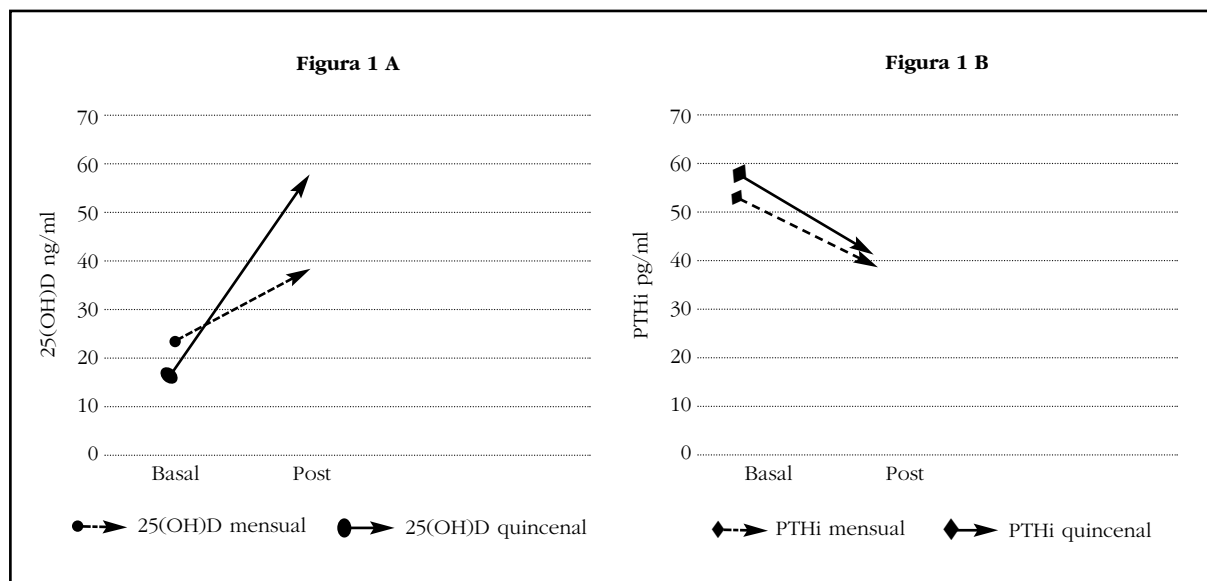
Tabla 2. Concentraciones de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX antes (basal) y tras al menos un año de tratamiento (tras tto.) con 0,266 mg de calcifediol quincenal (dosis quincenal) o mensual (dosis mensual). Expresadas como media (DE)

| | Dosis quincenal | | Dosis mensual | |
|-----------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|
| | Basal | Tras tto. | Basal | Tras tto. |
| 25(OH)D (ng/mL) | 16,7 (9,3) | 56,2 (18,5)** | 23,3 (8,3) | 38,8 (12,5)**† |
| PTHi (pg/mL) | 57,9 (26,0) | 40,7 (17,5)** | 52,9 (25,0) | 38,6 (15,9)** |
| PINP (ng/mL) | 47,1 (27,4) | 26,9 (19,8)** | 36,5 (17,0) | 26,7 (18,1)** |
| CTX (ng/mL) | 0,573 (0,347) | 0,288 (0,333)* | 0,484 (0,337) | 0,243 (0,219)* |

Diferencias entre los valores basales y tras tratamiento: (*) $p < 0,01$; (**) $p < 0,001$.

Diferencias entre la dosis quincenal y mensual: (†) $p < 0,01$.

Figura 1. A) Concentraciones medias de 25(OH)D, antes (basal) y tras al menos un año de tratamiento (post) con 0,266 mg de calcifediol mensual o quincenal. B) Concentraciones medias de PTHi, antes (basal) y tras al menos un año de tratamiento (post) con 0,266 mg de calcifediol mensual o quincenal



Discusión

En la mayoría de las Guías de Práctica Clínica de la Osteoporosis se aconseja que los niveles séricos de 25(OH)D se sitúen por encima de 20 ng/mL, e incluso que superen los 30 ng/mL⁹⁻¹¹. En nuestro estudio, la inmensa mayoría de los pacientes que recibieron dosis mensuales o quincenales de calcifediol durante al menos un año, superaron estas cifras. Concretamente, el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles 25(OH)D superiores a 20 y 30 ng/mL fue del 100% y 92% con la pauta quincenal y del 97% y 80% con la mensual, respectivamente.

Como cabría esperar, las concentraciones medias de 25(OH)D alcanzadas por los pacientes tratados con calcifediol durante al menos un año fueron menores con la pauta mensual que con la quincenal. Sin embargo, puede concluirse que ambas pautas se muestran eficaces para la consecución de concentraciones de 25(OH)D metabólicamente suficientes. Un criterio utilizado convencionalmente para valorar la eficacia de los niveles séricos de 25(OH)D es la de su relación con la PTH sérica, relación de carácter negativo, ya que aquel inhibe la producción de ésta. Dado que la PTH se supone perniciosa para el hueso, su inhibición por la vitamina D debe resultar beneficiosa. Aunque no hay acuerdo general respecto a las características exactas de esta relación, la idea más aceptada es la de que a medida que se elevan los niveles de 25(OH)D, disminuyen los de PTH hasta que aquella alcanza un valor por encima del cual la hormona no se suprime más^{2,3,18-22}. De acuerdo con lo que venimos comentando, por encima de dicho valor de 25(OH)D, el efecto beneficioso no sigue aumentando, al cesar la disminución de la PTH. Aunque no se sepa con exactitud a qué concentración de 25(OH)D corresponde este valor, parece que hay acuerdo en que debe de situarse entre 20 y 30 ng/mL,

o cerca de dichas cifras²⁰⁻²². Un trabajo de nuestro grupo llevado a cabo en más de 1.800 personas (1.154 mujeres postmenopáusicas y 657 varones de 50 o más años) encontró que el umbral de 25(OH)D necesario para prevenir el aumento de PTH (y la pérdida de masa ósea) se situaría en torno a los 30 ng/mL²². Los resultados del presente trabajo señalan una idea equivalente al mostrar que la concentración de PTHi disminuye de forma significativa tras la administración de calcifediol sin que se aprecien diferencias en el comportamiento de la hormona entre las dos pautas de tratamiento. De hecho, la reducción obtenida con la pauta quincenal fue del 19% y del 20% con la pauta mensual. En definitiva, por tanto, a partir de un determinado valor, la vitamina D ya no ejerce más efectos beneficiosos.

Los estudios sobre las dosis de vitamina D y los niveles séricos de 25(OH)D deseables se han centrado habitualmente en aspectos relacionados con su eficacia. La posible toxicidad de la vitamina D se ha relacionado tradicionalmente con el desarrollo de hipercalcemia, la cual sólo llega a producirse con altas dosis de vitamina D (de varios miles de unidades día) y niveles de 25(OH)D en rangos superiores a 100 ng/mL³. Se la consideraba por tanto una sustancia segura. Sin embargo, a lo largo de los últimos años han ido apareciendo datos que sugieren que la vitamina D podría desarrollar otros efectos perniciosos, independientes de la hipercalcemia, con niveles mucho más bajos, de manera que ha ido cristalizando la idea de que, en términos globales, la relación entre los efectos beneficiosos o perjudiciales de la vitamina D y sus niveles guardan una relación en U (es decir, se desarrollan efectos perjudiciales tanto con niveles bajos como con niveles altos de la vitamina), con la particularidad de que estos últimos comenzarían a establecerse con niveles de 25(OH)D muy infe-

riores a los 100 ng/mL antes comentados, habiéndose señalado cifras de en torno a 50-60 ng/mL. Michaelson *et al.*²³, por ejemplo, siguieron una cohorte de 1.194 varones observando una relación en U entre la concentración de vitamina D y la mortalidad total. La morfología de la curva se cumplía también en la mortalidad por cáncer específicamente. Durup *et al.*⁸ también describieron en 247.574 personas una asociación inversa en forma de J entre los niveles séricos de 25(OH)D y la mortalidad. Smith *et al.*²⁴, en un estudio realizado con diversas dosis de suplementos de vitamina D, observaron que el efecto de la misma en las caídas muestra igualmente una curva en U, tanto se analice la relación en términos de dosis como de niveles de 25(OH)D. Los diversos trabajos realizados en esta línea no coinciden exactamente en los valores que podrían ser preferibles, pero en líneas generales, revisiones y documentos de consenso^{5,7} señalan que deben evitarse valores superiores a los 50-60 ng/mL.

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que mientras que las cifras alcanzadas con la pauta mensual se sitúan en una zona de seguridad (38,8±12,5 ng/mL), las conseguidas con la pauta quincenal lo hacen en valores potencialmente perjudiciales (56,2±18,5 ng/mL), ya que el porcentaje de pacientes que sobrepasó los 60 ng/mL entre los que recibieron la pauta quincenal fue del 38%, frente al 6% de los que recibieron la mensual (p<0,01). En consecuencia, nuestro trabajo sugiere que la pauta terapéutica con 0,266 mg de calcifediol mensuales es la más adecuada. Ello no significa, en absoluto, que dicha pauta deba considerarse de forma rígida, ya que en la consecución de unos u otros niveles de 25(OH)D intervienen tanto factores de carácter individual (por ejemplo, genéticos) como circunstanciales, que pueden aconsejar modificar la dosis aconsejada en un paciente concreto. De ahí que se recomiende la medición periódica de la 25(OH)D sérica para comprobar si la pauta está siendo adecuada.

En cuanto al comportamiento de los marcadores de remodelación, tal y como cabía esperar, ambos marcadores, PINP y CTX, disminuyeron de forma significativa en los pacientes tratados con antirresortivos, tanto en los que recibieron bisfosfonatos como en los que recibieron denosumab, sin que estos cambios guardaran relación con la pauta de dosificación de calcifediol (quincenal o mensual). Ello no debe interpretarse en el sentido de que la dotación en vitamina D no influya en la respuesta a los fármacos antirresortivos. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo¹⁷ en mujeres osteoporóticas que recibían tratamiento con alendronato, de las cuales unas fueron suplementadas con 0,266 mg de calcifediol semanal durante tres meses y otras no, comprobamos que la respuesta fue superior en las pacientes suplementadas, especialmente cuando partían de una situación de hipovitaminosis basal (25(OH)D <20 ng/mL).

Entre las limitaciones de nuestro estudio hay que destacar la de que se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que no se puede des-

cartar la existencia de ciertos sesgos (selección, asignación, etc.), así como de factores de confusión. Por ejemplo, en nuestro estudio la asignación de los pacientes a una u otra pauta de tratamiento no se realizó de forma aleatoria, sino que se efectuó de acuerdo con el criterio del médico encargado de la asistencia del enfermo. No es de extrañar, por ello, que los pacientes que recibieron la pauta quincenal fueran mayores y presentaran valores basales más bajos de 25(OH)D que los que recibieron la pauta mensual. Sin embargo, una de las fortalezas del nuestro estudio es que se ha llevado a cabo en condiciones de práctica clínica habitual.

En conclusión, nuestros resultados indican que en pacientes con osteoporosis en tratamiento para la misma, la administración mensual de 0,266 mg de calcifediol es, en primer lugar, adecuada para lograr unos niveles eficaces de vitamina D, y en segundo lugar, suficientemente segura como para evitar que se alcancen niveles potencialmente perjudiciales de la misma, por lo que sería preferible a la pauta quincenal en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Binkley N, Carter GD. Toward Clarity in Clinical Vitamin D Status Assessment: 25(OH)D Assay Standardization. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:885-99.
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
4. Institute of Medicine (IOM). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press, 2011.
5. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recomendaciones de Vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 (Suppl 1):7-14.
6. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de Vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporosis Metab Miner.* 2011;3:53-64.
7. Zittermann A. The biphasic effect of vitamin d on the musculoskeletal and cardiovascular system. *Int J Endocrinol.* 2017;3206240.
8. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: The CopDstudy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2644-52.
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25: 2359-81.

10. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª. Versión actualizada 2014). Rev Clin Esp. 2015;215:515-26.
11. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12:43.
12. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. J Bone Miner Res. 2012;27:817-24.
13. Institute of Medicine (US). Committee to review dietary reference intakes for vitamin d and calcium, dietary reference intakes for calcium and vitamin D, (2011). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. (Acceso el 10/02/2018).
14. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughe B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. Bone. 2014;59:14-9.
15. Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, et al. Effects of CholecalciferolvsCalcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1133-40.
16. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8.
17. Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías J. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4491-7.
18. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. Am J Clin Nutr. 2006;84:602-9.
19. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:185-91.
20. Kuchuck NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1244-50.
21. Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, et al. Threshold value of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in relation to elevated serum parathyroid hormone concentrations in elderly Japanese women. J Bone Miner Res. 2006;24:395-400.
22. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. Osteoporos Int. 2016;27:105-13.
23. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2010;92:841-8.
24. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:317-22.