

## ORIGINAL

# Seguridad y eficacia de una nueva pauta de suplementación en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia de vitamina D<sup>☆</sup>



Carmen Mangas Sánchez<sup>a,\*</sup>, María Garriga García<sup>b</sup>, María Juliana Serrano Nieto<sup>c</sup>, Ruth Garcia-Romero<sup>d</sup>, Marina Álvarez Beltrán<sup>e</sup>, Elena Crehuá-Gaudiza<sup>f</sup>, Saioa Vicente Santamaría<sup>b</sup>, Cecilia Martínez Costa<sup>f</sup>, Juan José Díaz Martín<sup>a</sup>, Carlos Bousoño García<sup>a</sup> y David González Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>b</sup> Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>d</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>e</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup> Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 14 de junio de 2022; aceptado el 23 de diciembre de 2022

Disponible en Internet el 2 de febrero de 2023

## PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;  
Vitamina D;  
Estudio multicéntrico

## Resumen

**Objetivos:** Basándonos en los documentos de consenso europeo y americano de fibrosis quística (FQ) se propone un incremento de la suplementación de vitamina D (VD) en pacientes con FQ y niveles insuficientes. El objetivo de nuestro estudio fue conocer la seguridad y la eficacia de este nuevo protocolo.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico, experimental no aleatorizado ni controlado. A los pacientes con niveles insuficientes (< 30 ng/ml) se les administró dosis crecientes de VD (entre 800 y 10.000 UI/día). Se realizó seguimiento durante 12 meses analizando estatus vitamínico, nutricional, función pulmonar y metabolismo fosfocálcico. Análisis estadístico: pruebas t para datos apareados y regresión logística con análisis multivariable.

**Resultados:** Un total de 30 pacientes entre 1 y 39 años (mediana 9,1) completaron el estudio. Se retiraron 2 por niveles de 25 OH VD > 100 ng/ml a los 3 meses sin encontrarse signos clínicos ni analíticos de hipercalcemia. Tras 12 meses se observó un incremento de 7,6 ng/ml (IC 95% 4,6-10 ng/ml) de los niveles medios de 25 OH VD. El 37% alcanzaron niveles  $\geq$  30 ng/ml, un 13% < 20 ng/ml y un 50% entre 20 y 30 ng/ml. No se observó asociación de la mejoría de los niveles de VD con la función pulmonar.

<sup>☆</sup> Este trabajo ha sido presentado previamente en el Congreso Nacional de la SEGHP de 2020 celebrado de forma telemática.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenmangassanchez@gmail.com](mailto:carmenmangassanchez@gmail.com) (C. Mangas Sánchez).

*Conclusiones:* Con el protocolo propuesto se consigue un incremento de los niveles séricos de VD y una disminución del porcentaje de pacientes con insuficiencia de la misma, aunque todavía muy lejos de alcanzar los porcentajes de suficiencia recomendados para esta entidad.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Cystic fibrosis;  
Vitamin D;  
Multicentre study

## Safety and efficacy of a new supplementation protocol in patients with cystic fibrosis and vitamin D deficiency

### Abstract

*Objectives:* Based on the European and American cystic fibrosis (CF) consensus recommendations, an increase in vitamin D (VD) supplementation in patients with CF and insufficient or deficient levels was proposed. The objective of our study was to determine the safety and efficacy of this new protocol.

*Material and methods:* Multicentre nonrandomized uncontrolled experimental study. Patients with insufficient levels (< 30 ng/mL) received increasing doses of VD (between 800 and 10,000 IU/day). Patients were followed up for 12 months, during which their vitamin and nutritional status, pulmonary function and calcium and phosphate metabolism were assessed. Statistical analysis: *t* test for paired data and multivariate logistic regression analysis.

*Results:* Thirty patients aged 1–39 years (median, 9.1) completed the follow-up. Two patients were dropped from the study on account of 25-OH VD levels greater than 100 ng/mL at 3 months without clinical or laboratory signs of hypercalcaemia. At 12 months, we observed an increase of 7.6 ng/mL (95% CI, 4.6–10 ng/mL) in the mean 25-OH VD level and an improvement in vitamin status: 37% achieved levels of 30 ng/mL or greater, 50% levels between 20 and 30 ng/mL and 13% remained with levels of less than 20 ng/mL. We found no association between improved VD levels and pulmonary function.

*Conclusions:* The proposed protocol achieved an increase in serum VD levels and a decrease in the percentage of patients with VD insufficiency, although it was still far from reaching the percentages of sufficiency recommended for this entity.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La deficiencia de vitamina D (VD) en pacientes con fibrosis quística (FQ) es muy frecuente. Entre un 40 y 90% tienen niveles séricos de 25 OH VD inferiores a 30 ng/ml, mientras que aproximadamente un 15-20% presentan cifras por debajo de 15 ng/ml<sup>1</sup>.

Son múltiples los factores que explican esta circunstancia: ingesta insuficiente de VD, menor absorción debido a la insuficiencia pancreática exocrina, alteraciones en la hidroxilación hepática, disminución de la proteína transportadora de la VD, así como disminución de la síntesis por menor exposición solar<sup>2,3</sup>.

Para el tratamiento de la deficiencia de VD se han descrito distintas pautas. Por ejemplo, aquellas basadas en la administración semanal: 12.000 UI/semana o 50.000 UI/semana para los menores o mayores de 5 años, respectivamente<sup>4</sup>; por otro lado, las pautas «stoss» o de choque, que consisten en administrar una dosis única de hasta 600.000 UI seguida de la dosis diaria habitual<sup>5</sup>. Sin embargo, no existen estudios que comparen la eficacia de las mismas. En los últimos años, tanto la Fundación Americana de FQ<sup>6</sup> como la Sociedad Europea de FQ<sup>7</sup> han

publicado sendos documentos de consenso de manejo nutricional de los pacientes con FQ, en los que se revisan al alza las recomendaciones de suplementación de VD. Ambas guías recomiendan aumentar la dosis de VD en pacientes con FQ. En el caso de la Fundación Americana de FQ, se recomienda tratar la deficiencia de VD con incrementos trimestrales de la dosis diaria de la misma hasta un máximo de 10.000 UI/día.

Existen pocos estudios que hayan establecido la efectividad de estas nuevas guías. El objetivo del presente estudio fue analizar la seguridad y eficacia de esta nueva pauta de tratamiento en pacientes con FQ y niveles insuficientes y deficientes de VD.

## Material y métodos

Estudio multicéntrico, en el que participaron 6 hospitales de España, prospectivo, que analiza la respuesta de los participantes a la intervención propuesta sin disponer de grupo control de comparación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEIC) del hospital

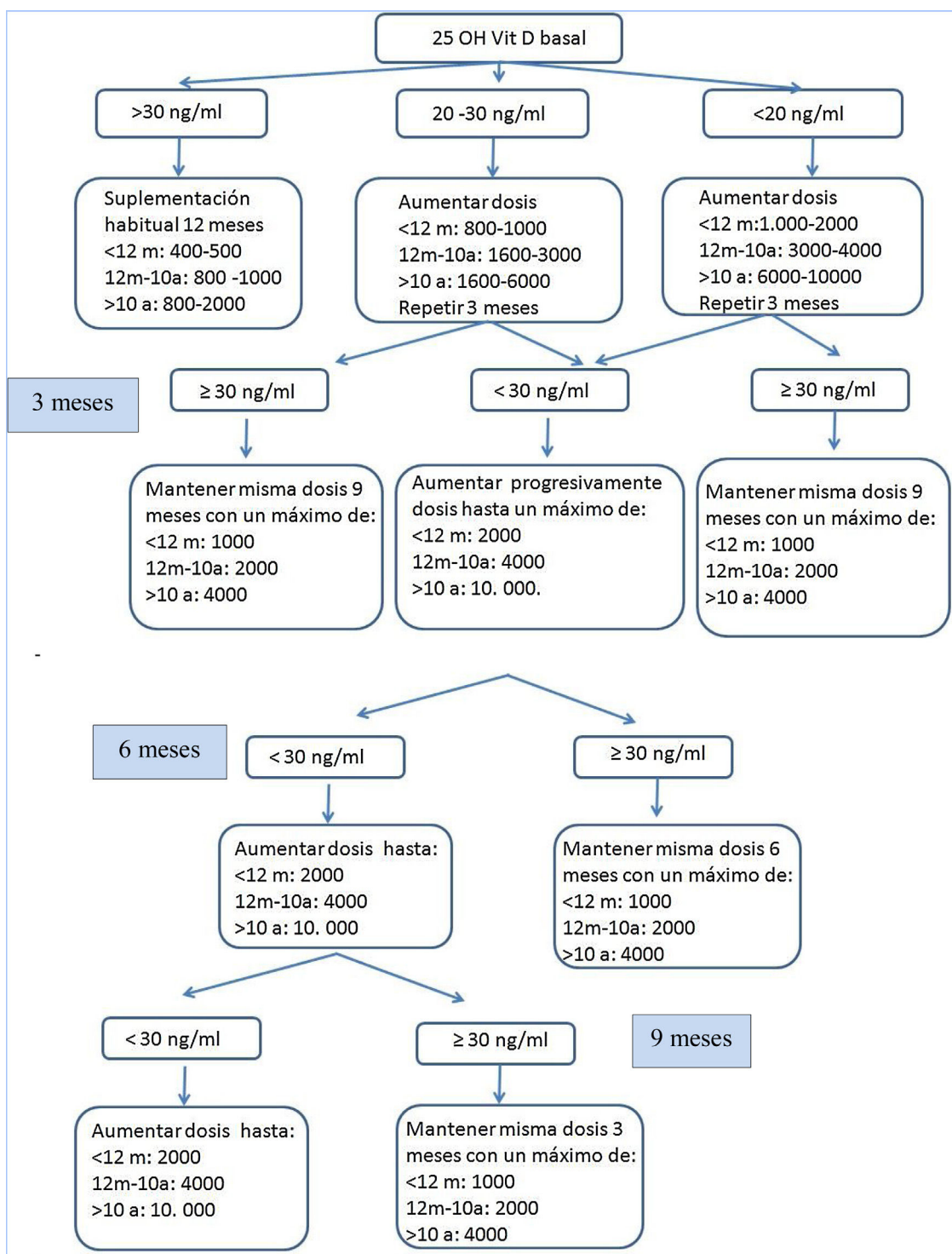


Figura 1 Protocolo de suplementación basado en las guías europea y americana de FQ.

investigador principal (referencia n° 45/15) y del resto de centros participantes.

Se incluyó en el estudio a aquellos pacientes con diagnóstico de FQ sin límite de edad que aceptasen participar y firmar el consentimiento informado, encontrándose estos en situación clínicamente estable (ausencia de tos, fiebre, expectoración, hemoptisis o tratamiento antibiótico en las 2 semanas previas) y presentando insuficiencia pancreática

exocrina (elastasa fecal < 200 µg/g) y niveles de 25 OH VD < 30 ng/ml.

Se consideraron criterios de exclusión presentar datos de alteración hepática, como aumento de las aminotransferasas > 3 veces el límite superior de la normalidad; elevación del Índice Internacional Normalizado (INR) > 1,5; presentar una tasa de protrombina < 50% o signos de colestasis grave (aumento de la bilirrubina directa por encima del doble para

el límite normal de su edad). Por otro lado, también se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o  $< 1$  desviación estándar [DE] del filtrado glomerular para la edad).

En cuanto a las variables analizadas, se registró la edad, el sexo, las mutaciones en el gen CFTR y la dosis de VD recibida (UI/día).

Determinamos peso (kg), talla (cm) e índice de masa corporal (IMC) y las puntuaciones Z ( $Z\text{-score} = \text{valor} - \text{media} / \text{desviación estándar}$ ), utilizando los correspondientes valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud.

Se analizó la función pulmonar mediante espirometría: volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS), capacidad vital (CV) y flujo espiratorio medio (FEF 25-75). Se consideró obstrucción cuando el VEMS era inferior al 80% del valor teórico para la edad, talla y peso del enfermo<sup>8</sup>.

Como variables analíticas se analizó colesterol, triglicéridos, calcio, fosfatasa alcalina (FA), parathormona (PTH) y vitaminas liposolubles (25 OH VD, alfatocoferol y retinol). Se consideró deficiencia de VD si los niveles estaban por debajo de 20 ng/ml e insuficiencia si se encontraban entre 20 y 30 ng/ml<sup>9</sup>.

Finalmente se analizó la función pancreática exocrina mediante elastasa fecal y cuantificación de grasa en heces de 24 h.

Todas las variables analíticas fueron determinadas mediante métodos estandarizados de cada hospital. Los niveles de 25 OH VD se determinaron a través de inmunoanálisis tipo competitivo de quimioluminiscencia que emplea una proteína fijadora de VD marcada con rutenio, acridinio o biotina.

## Desarrollo del estudio

Durante los años 2014-2016 se reclutó a los pacientes y se realizó una visita de selección (V0). Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión recibieron suplementación con vitamina D3 según el documento de consenso de la fundación norteamericana de FQ y se realizaron controles clínicos y analíticos a los 3, 6, 9 meses (V1,V2,V3), donde se ajustó la dosis de VD según sus niveles séricos, con el objetivo de mantener niveles de calcidiol entre 30 y 100 (ng/ml) (fig. 1). Al año del seguimiento (V4) en todos los pacientes se realizaron de nuevo todas las determinaciones de la visita de selección. Se retiró a los pacientes con niveles de 25 OH VD  $> 100 \text{ ng/ml}$  o clínica compatible con hipercalcemia (pérdida de peso, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, poliuria, polidipsia, deshidratación...).

## Análisis estadístico

Los datos fueron depurados mediante pruebas lógicas y de rango para variables como el peso o la talla en relación con la edad y de consistencia para las fechas. Asimismo, se obtuvieron las distribuciones de las variables más importantes (VD).

Se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Aquellas variables que cumplían los requisitos de normalidad se describieron mediante media y

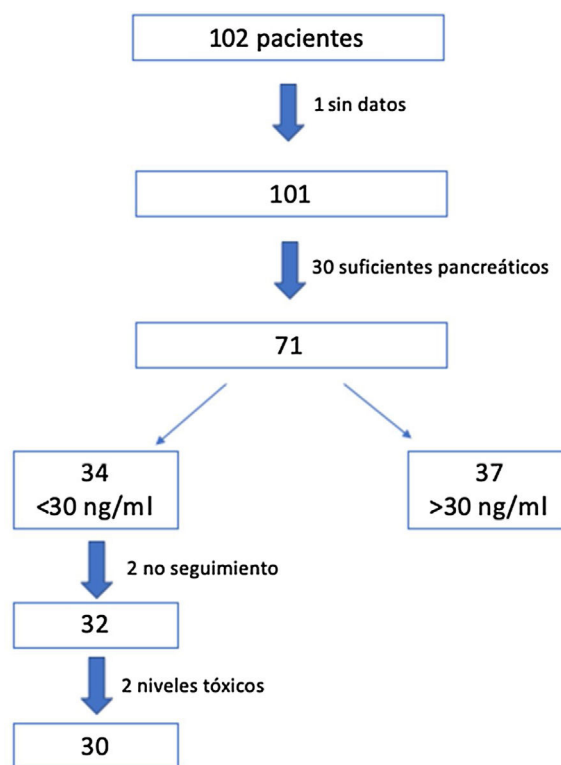


Figura 2 Diagrama de flujo de pacientes.

DE, mientras que aquellas que no los cumplían se describieron mediante mediana y rango intercuartílico.

Para comparaciones de medias entre las visitas se aplicaron pruebas t para datos apareados.

Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson (CP) y de Spearman para analizar el comportamiento conjunto de las variables cuantitativas.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaban valores de  $p < 0,05$ .

La base de datos fue diseñada en Microsoft Access (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EE.UU.) y el análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata versión 13.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, EE.UU.).

## Resultados

Se reclutaron 102 pacientes, de los que 71 fueron seleccionados para el estudio: uno de ellos no fue incluido por datos insuficientes y 30 por ser suficientes pancreáticos. De estos se aplicó el protocolo a los 34 (48%) que presentaban en la visita inicial niveles insuficientes de VD ( $< 30 \text{ ng/ml}$ ). Se produjeron 2 pérdidas durante el seguimiento y otros 2 presentaron niveles de 25 OH VD por encima de  $100 \text{ ng/ml}$  a los 3 meses, por lo que fueron retirados. Finalmente se realizó el estudio con los 30 pacientes restantes (fig. 2).

El 50% de los pacientes eran varones, con una mediana de edad de 9,05 años rango intercuartílico [RI]: 3,76-15,62). El resto de características basales de la muestra se detallan en la tabla 1.

**Tabla 1** Situación basal de la muestra

VARIABLES	Valor
<i>Edad (mediana 9,05 años (RI: 3,76-15,62))</i>	
< 2 años	13%
2-10 años	37%
>10 años	50%
Diagnóstico Screening	45%
Genética	
Homocigoto DF508	50%
Heterocigoto DF508	43,3%
Otra mutación	6,7%
Desnutrición (IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> / < p10)	8%
IMC (DE) Media ± DE (mín-máx)	0,03 ± 0,9 (-1,9 - 1,5)
Obstrucción pulmonar (VEMS < 80%)	62%
Colonización Pseudomonas aeruginosa	19%
Colonización MARSa	12%
VEMS (%), media ± DE (mín-máx)	75,6 ± 19,0 (40,0-107,0)
FEF <sub>25-75</sub> (%), media ± DE (mín-máx)	57,6 ± 28,5 (20,0-116,0)
CV (%), media ± DE (mín-máx)	80,1 ± 21,2 (33,0-111,0)

CV: capacidad vital; DE: desviación estándar; FEF: velocidad máxima de flujo mesoespiratorio; IMC: índice de masa corporal; MARSa: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; VEMS: volumen espirado máximo en el primer segundo.

Si comparamos la dosis media de vitamina D recibida en la visita inicial (V0) con la de la visita final, tras 12 meses (V4) se objetiva un incremento significativo de la misma: 1837 UI/día en V0 frente a 3165 UI en V4 ( $p < 0,001$ ) (fig. 3a).

También se objetivó un incremento de 7,6 ng/ml (IC 95% 4,6-10 ng/ml) de los niveles medios de 25 OH VD al comparar la media en la visita inicial (22,12 ng/mL) con los que presentaban tras un año de seguimiento (29,75 ng/ml) (fig. 3b).

Se observó una correlación positiva entre el incremento de la dosis recibida de VD (entre V0 y V4) con los incrementos de los niveles de calcidiol entre ambas visitas (CP: 0,37,  $p = 0,045$ ).

Tras la aplicación del protocolo, se logró reducir el porcentaje de pacientes con niveles deficientes del 30% al 13% y el porcentaje de pacientes insuficientes de un 70% a un 50% ( $p = 0,044$ ). Tras 12 meses de seguimiento, un 37% de pacientes lograron alcanzar niveles suficientes (> 30 ng/ml). El 53% de los pacientes mejoraron el estatus nutricional de la VD: 5 pasaron de niveles deficientes a insuficientes, uno de niveles deficientes a suficientes y 10 de insuficientes a suficientes.

En cuanto al estatus nutricional analizado a través del IMC, no se encontraron diferencias significativas tras la aplicación del protocolo en estudio (tabla 2).

A diferencia de la VD, no observamos diferencias en los niveles del resto de vitaminas liposolubles tras un año de seguimiento. Respecto a la función pancreática exocrina, no

se objetivaron diferencias en la determinación de grasa en las heces, ni se modificó la terapia de sustitución de enzimas pancreáticas que recibían los pacientes (tabla 2).

Se analizó la función pulmonar de los pacientes a través del VEMS, FEF<sub>25-75</sub> y CV sin encontrar diferencias significativas a lo largo del seguimiento (tabla 2).

Tras la intervención, se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles de FA (tabla 2). Al estratificar el análisis por edades, se objetivó una correlación inversa entre el incremento de niveles de 25 OH VD y el incremento de los niveles de PTH en los pacientes mayores de 10 años (fig. 4). El resto de resultados de la estratificación por edades se muestran en la tabla 3.

## Discusión

En el presente estudio hemos demostrado que la implementación de las recomendaciones de suplementación de VD de la Fundación Americana de FQ consigue mejorar el estatus vitamínico de nuestros pacientes en un 53% de los casos. Se consiguió por un lado un incremento progresivo y significativo de la dosis recibida (3165 UI/día de media al año de seguimiento) y, como consecuencia, un aumento de los niveles medios de 25 OH VD (de 22,12 a 29,75 ng/ml). Sin embargo, tan solo el 37% de los pacientes alcanzaron niveles suficientes de VD.

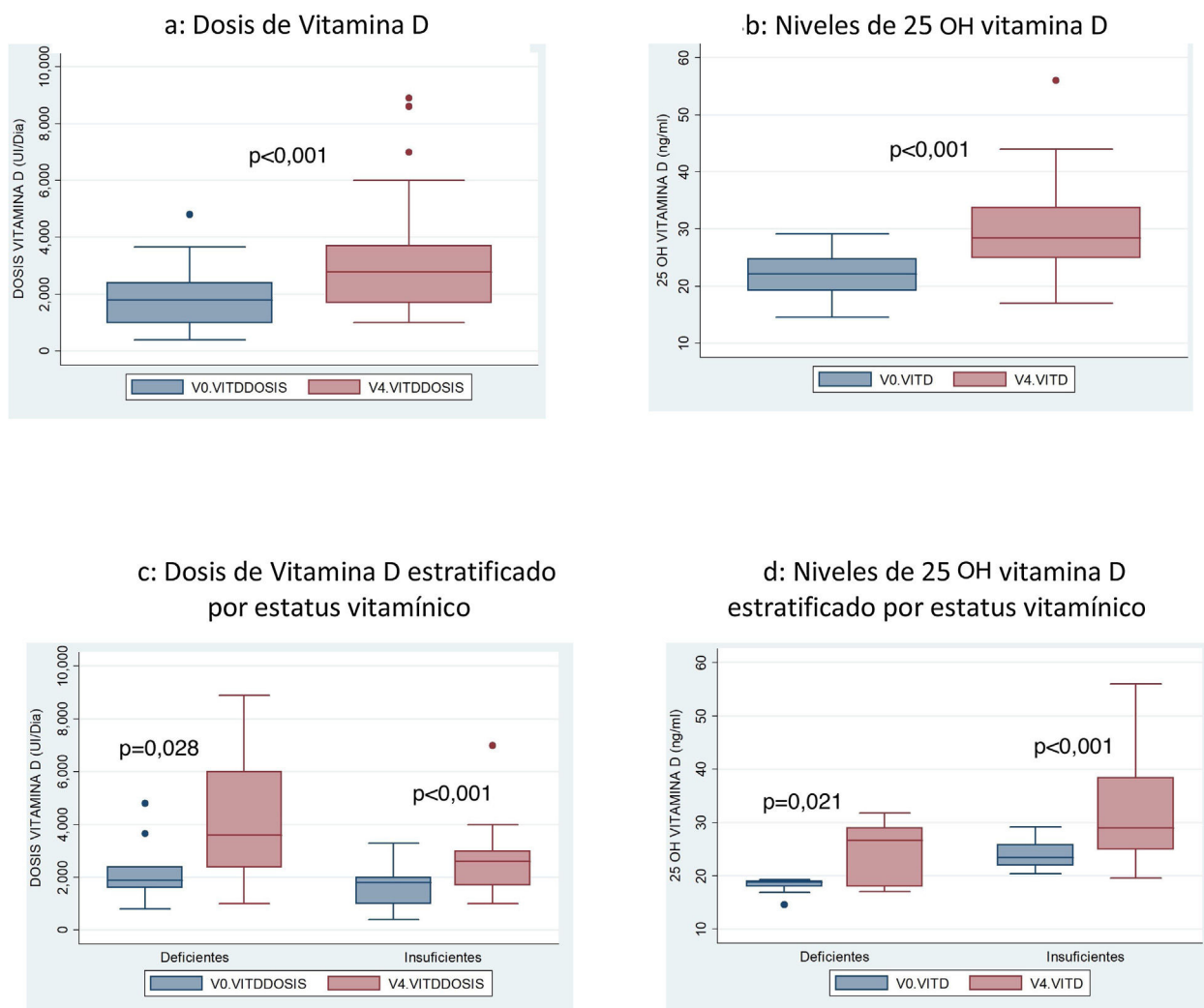
El estudio de Abu-Fraih et al.<sup>10</sup> reporta resultados similares. Siguió un protocolo también basado en las recomendaciones de la Fundación Americana de FQ en 90 pacientes pediátricos y adultos, y encontraron una mejoría de los niveles medios de 25 OH VD de 19,5 a 24,5 ng/ml tras un año de seguimiento. Al finalizar el estudio, se pasó de un 50% de pacientes con niveles deficientes a un 26,7%, y de un 27,8% de pacientes con niveles insuficientes a un 43,3%. Un 27% de los pacientes alcanzaron niveles suficientes, por encima de 30 ng/ml.

Por su parte, Shepherd et al.<sup>5</sup> realizaron un estudio experimental en 142 pacientes pediátricos con FQ donde analizaron el impacto de la administración de una pauta «stoss» o de choque que consistía en administrar una dosis única de hasta 600.000 UI seguida de la dosis diaria habitual. Lograron pasar, al año de seguimiento, de unos niveles medios de 19 ng/ml a 25,84 ng/ml, alcanzando niveles por encima de 30 ng/ml en el 70% de los pacientes.

Coriati et al.<sup>11</sup> realizaron un estudio retrospectivo en 200 pacientes adultos con FQ a los que se les incrementó la dosis de VD recibida llegando a una media de 3403 UI/día. Analizaron el estatus vitamínico antes y después de la intervención objetivando que los niveles de 25 OH VD subieron de 25,9 hasta 37 ng/ml y pasaron de un 69% de pacientes con niveles por debajo de 30 ng/ml a un 25,5%.

La adherencia al tratamiento y la optimización de la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas son dos factores importantes para evaluar la eficacia de cualquier intervención con vitaminas liposolubles en pacientes con FQ insuficientes pancreáticos. En nuestro estudio no observamos diferencias en la esteatorrea, en la dosis recibida de enzimas pancreáticas ni en los niveles de vitamina A y E tras 12 meses de seguimiento. Sin embargo, sí observamos una correlación positiva entre el incremento de la dosis de VD con el incremento de los niveles plas-





**Figura 3** Dosis y niveles de vitamina D. Comparativa V0 vs. V4.

máticos de VD. Estos resultados sugieren que parte del efecto de la intervención se debe al incremento de la dosis de VD recibida. Si se hubiera producido una mejoría en la adherencia terapéutica podríamos haber observado una mejoría del estatus de la vitamina A y E, dado que nuestros pacientes reciben habitualmente suplementación mediante polivitamínicos que incluyen todas las vitaminas liposolubles. Tampoco podemos achacar la mejoría del estado nutricional de la VD a la función pancreática exocrina porque no se han producido modificaciones ni en la esteatorrea ni en el tratamiento con enzimas pancreáticas.

A nivel pulmonar, cabe destacar que en los últimos años se han atribuido nuevas funciones a la VD como la antiinflamatoria o la antimicrobiana<sup>12,13</sup>. Sin embargo, la asociación entre los niveles de VD en pacientes con FQ y la función pulmonar, exacerbaciones respiratorias o colonizaciones pulmonares crónicas es controvertida. En nuestro trabajo analizamos la función pulmonar a través del %VEMS, %FEF<sub>25-75</sub> y %CV a lo largo de un año tras el aumento progresivo de la dosis de VD administrada. A pesar del aumento de los niveles séricos de calcidiol, no se observó ninguna mejo-

ría en la función pulmonar, ni correlación entre los niveles de 25 OH VD con ningún parámetro de función pulmonar analizado.

En el estudio de Abu-Fraih et al.<sup>10</sup> encontraron una relación inversa entre los niveles de 25 OH VD y las exacerbaciones pulmonares, así como los días de hospitalización, pero no con la función pulmonar, que no se vio afectada a pesar de la mejoría del estatus vitamínico.

En el trabajo realizado por Lehoux Dubois et al.<sup>14</sup> se analizó el impacto de un aumento en la suplementación de VD en pacientes adultos con FQ. Hallaron una relación directa entre el %FEV1 y los niveles séricos de 25 OH VD al inicio del estudio, pero esta no se mantuvo en el tiempo.

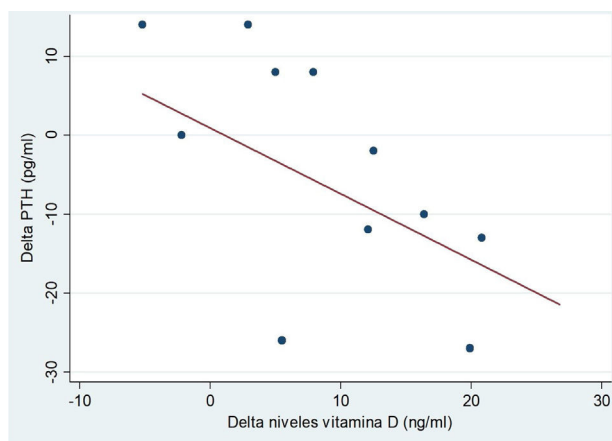
Del mismo modo, nuestros resultados van en la misma línea que los metaanálisis más recientes que concluyen que, a pesar del incremento de dosis de VD recibida por los pacientes con FQ en los últimos años, no hay cambios relevantes desde el punto de vista pulmonar<sup>15</sup>.

En el presente estudio se analizaron las distintas variables del metabolismo fosfocálcico antes y después de la intervención. Se objetivó una disminución en los niveles de FA tras el año de seguimiento y una correlación inversa entre los

**Tabla 2** Estatus nutricional, función pancreática, pulmonar y metabolismo fosfocálcico. Comparación V0 vs. V4

Variable	V0	V4	p
Niveles de vitamina A (µg/dl), media (IC 95%)	40,1 (33,8-46,4)	41,9 (36,9-46,4)	0,459
Niveles de vitamina E (µg/ml), media (IC 95%)	977,0 (817,4-1136,5)	1019,5 (866,4-1172,7)	0,623
Ratio vitamina E/colesterol (mg/g), media (IC 95%)	7,8 (6,6-9,0)	8,5 (7,0-10)	0,323
IMC (DE), media (IC 95%)	0,03 (-0,4-0,5)	-0,09 (-0,5-0,3)	0,292
Grasa en heces (g/24h) Media (IC 95%)	7,1 (5,2-9,0)	6,7 (5,2-8,1)	0,665
Enzimas pancreáticas(Unidades lipasa/día) Media (IC 95%)	122.288,0 (93.563,0-151.013,0)	120.475,0 (95.086,0-145.864,0)	0,874
Colesterol (mg/dl), media (IC 95%)	129,6 (117,2-142,0)	125,9 (116,2-136,0)	0,288
Triglicéridos (mg/dl), media (IC 95%)	87,2 (72,9-101,5)	87,2 (72,4-102,1)	1
Zinc (µg/ml) Media (IC 95%)	97,5 (84,9-110,0)	97,9 (86,9-108,6)	0,909
VEMS (%), media (IC 95%)	74,2 (65,6-82,9)	76,2 (66,6-85,8)	0,303
FEF <sub>25-75</sub> (%), media (IC 95%)	61,0 (40,2-81,8)	60,4 (40,9-80,4)	0,902
CV (%), media (IC 95%)	79,3 (69,0-89,6)	83,8 (73,1-94,4)	0,214
Calcio (mg/dl), media (IC 95%)	10,0 (9,7-10,2)	9,6 (9,5-9,8)	0,008
Fósforo (mg/dl), media (IC 95%)	4,6 (4,4-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,490
Fosfatasa alcalina (U/L), media (IC 95%)	270,0 (230,0-309,0)	225,0 (187,0-262,0)	0,007
Parathormona (pg/ml), media (IC 95%)	46,0 (34,0-57,0)	40,0 (32,0-48,0)	0,199

CV: capacidad vital; DE: desviación estándar; FEF: velocidad máxima de flujo mesoespiratorio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; VEMS: volumen espirado máximo en el primer segundo.



**Figura 4** Correlación entre incremento de niveles de vitamina D y PTH en mayores de 10 años tras 12 meses de seguimiento.

niveles séricos de 25 OH VD y la PTH, fundamentalmente en los pacientes mayores de 10 años. Estos datos sugieren indirectamente que la resorción ósea pudo ser menor tras la

intervención. No encontramos diferencias significativas en los niveles de calcio o fósforo.

Nuestros resultados van en la misma línea que otros estudios previos donde el incremento de los niveles de 25 OH VD no parece relacionarse con cambios en el resto de parámetros del metabolismo fosfocálcico<sup>10,16-19</sup>.

Hay que tener en cuenta que es difícil observar cambios a nivel del calcio o fósforo sanguíneos, dado que se trata de parámetros fuertemente regulados por la homeostasis. Sin embargo, un déficit de VD mantenido sí puede tener repercusiones negativas a nivel de la salud ósea a pesar de la normalidad de estos parámetros.

En cuanto a la seguridad del protocolo propuesto, del total de 32 pacientes que participaron en el estudio, en 2 de ellos se alcanzaron niveles de 25 OH VD por encima de 100 ng/ml. Se considera que niveles por encima de 100-150 ng/ml pueden causar hiperfosfatemia e hipercalcemia y por tanto fueron excluidos del estudio por riesgo de toxicidad<sup>6,20</sup>.

El sujeto 1 tenía 10,4 años, era portador en homocigosis para la mutación DF508, recibía 600 UI/día de VD y se incrementó la dosis a 1000 UI/día. Se observó un ascenso de los niveles de 25 OH VD a los 3 meses de 27,2 ng/ml a 122 ng/ml.

**Tabla 3** Estatus nutricional, función pancreática, pulmonar y metabolismo fosfocálcico estratificado por grupos de edad. Comparación V0 vs. V4

Variable	< 2 años (n = 4)			2-10 años (n = 11)			> 10 años (n = 15)		
	V0	V4	p	V0	V4	p	V0	V4	p
Niveles de 25 OH vitamina D (ng/ml), mediana (RI)	21,6 (20,1-23,2)	28,9 (25,5-35,8)	0,14	23,0 (21,0-26,0)	26,0 (25,0-32,0)	0,037	20,4 (18,8-23,7)	29,0 (19,6-38,4)	0,003
Niveles de vitamina A (µg/dl), mediana (RI)	44,7 (26,0-65,9)	34,0 (34,0-43,0)	0,59	36,4 (34,1-45,0)	37,3 (36,4-48,0)	1	38,0 (28,0-55,0)	47,5 (34,0-54,0)	0,06
Niveles de vitamina E (µg/ml), mediana (RI)	608,0 (330,0-865,5)	884,0 (736,0-1145,0)	0,11	1025,0 (779,0-1244,0)	950,0 (800,0-993,0)	0,37	1213,0 (644,0-1408,0)	974,0 (736,0-1306,0)	0,83
Ratio vitamina E/colesterol (mg/g), mediana (RI)	6,0 (3,9-6,7)	7,4 (7,7-11,3)	0,11	8,1 (6,3-8,7)	6,8 (6,1-8,3)	1	8,0 (7,3-10,5)	8,4 (6,2-12,3)	0,7
IMC (DE), mediana (RI)	1,1 (0,4-1,4)	0,7 (-0,3-1,4)	0,27	-0,1 (-0,6-0,3)	0,1 (-0,9-0,2)	0,24	-0,2 (-0,4-0,6)	-0,2 (-0,6-0,7)	0,61
Grasa en heces (g/24 h), mediana (RI)	8,1 (3,3-12,9)	8,1 (4,5-8,4)	0,32	6,3 (5,4-6,9)	6,8 (4,7-8,3)	0,35	7,8 (6,9-10,7)	8,3 (7,2-10,2)	0,69
Colesterol (mg/dl), mediana (RI)	130,5 (88,5-156,0)	128,0 (92,5-150,0)	0,71	132,0 (126,0-155,0)	136,5 (129,0-14,04)	0,5	117,0 (94,0-148,0)	118,0 (104,0-141,0)	0,51
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RI)	116,5 (95,5-150,5)	112,5 (85,5-132,0)	0,72	62,0 (52,0-81,0)	75,0 (53,0-85,0)	0,22	73,0 (62,0-88,0)	65,0 (59,0-110,0)	0,51
Zinc (µg/ml), mediana (RI)	93,0 (66,0-119,0)	93,0 (78,0-126,0)	0,17	101,0 (81,0-123,0)	116,5 (92,0-123,5)	0,89	91,5 (72,0-115,0)	93,0 (66,0-101,0)	0,92
VEMS (%), mediana (RI)				80,0 (78,0-93,0)	78,1 (78,0-109,0)	0,29	76,0 (59,4-91,0)	70,9 (59,0-90,0)	0,8
FEF <sub>25-75</sub> (%), mediana (RI)				77,5 (62,5-94,0)	64,5 (64,0-97,0)	0,1	43,5 (31,0-60,0)	52,5 (27,0-73,7)	0,62
CV (%), mediana (RI)				83,0 (81,0-100,0)	81,0 (73,0-108,0)	0,89	79,0 (60,0-97,0)	83,0 (62,0-102,0)	0,18
Calcio (ng/ml), mediana (RI)	10,8 (9,6-11,0)	9,7 (9,3-9,9)	0,29	10,3 (10,2-10,4)	9,8 (9,3-9,9)	0,05	9,7 (9,4-9,9)	9,7 (9,3-9,8)	0,75
Fósforo (ng/ml), mediana (RI)	4,9 (4,7-6)	5,5 (4,9-5,6)	1	4,7 (4,4-5)	4,8 (4,4-4,8)	0,8	4,5 (4,3-4,8)	4,3 (3,8-4,7)	0,6
Fosfatasa alcalina (U/L), mediana (RI)	309,5 (241,0-377,0)	257 (198,5-299,0)	0,07	263,0 (215,0-372,0)	226,0 (194,0-351,0)	0,29	254,0 (190,0-292,0)	169,5 (111,0-231,5)	0,04
Parathormona (pg/ml), mediana (RI)	34,5 (28,0-41,0)	40,0 (16,0-43,0)	0,59	42,0 (34,0-60,0)	43,0 (34,0-55,0)	0,21	41,0 (31,5-62,0)	36,0 (30,0-49,5)	0,49

CV: capacidad vital; DE: desviación estándar; FEF: velocidad máxima de flujo mesoespiratorio; IMC: índice de masa corporal; RI: rango intercuartílico; VEMS: volumen espirado máximo en el primer segundo.



El sujeto 2 tenía 16,3 años, era portador en heterocigosis para DF508, recibía 1966 UI/día de VD y se incrementó la dosis a 2785 UI/día. A los 3 meses, los niveles de 25 OH VD ascendieron de 17,3 ng/ml a 159,7 ng/ml.

Tras la retirada del estudio los niveles de VD de ambos pacientes descendieron de nuevo. No hubo repercusión clínica en ningún momento y el resto de parámetros del metabolismo fosfocálcico no se vieron afectados ni de forma estadísticamente significativa ni clínicamente relevante.

Es llamativo que ni el incremento ni la dosis final alcanzada eran muy elevados. Estos datos podrían explicarse por una susceptibilidad genética individual. En los últimos años se ha demostrado que los polimorfismos de varios genes relacionados principalmente con el transporte de la VD pueden condicionar hasta un 20% la variabilidad de los niveles del calcidiol<sup>21</sup>. Se han identificado más de 120 variantes en el gen que codifica la VDBP (proteína de unión a la vitamina D) con diferentes afinidades por la VD y esto podría determinar una variabilidad en los niveles de calcidiol<sup>22</sup>.

Nuestro trabajo presenta diferentes limitaciones, marcadas por la ausencia de grupo control, de aleatorización y de enmascaramiento. Los pacientes reclutados pudieran estar especialmente motivados a participar, por lo que es plausible pensar que se trataría de un subgrupo de pacientes bien controlados y con buena adherencia, por lo que no pueden generalizarse los resultados a toda la población.

Como principales fortalezas nos gustaría destacar que nuestro estudio es una de las series de pacientes más amplias publicadas hasta la fecha que analizan las consecuencias de la implantación de estas nuevas recomendaciones de tratamiento de la deficiencia de VD en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática.

A diferencia de otras publicaciones que incluyen pacientes con FQ suficientes pancreáticos, en nuestro estudio nos centramos exclusivamente en aquellos donde la deficiencia de VD es más problemática, como son aquellos con fenotipo más grave e insuficiencia pancreática exocrina.

Como conclusión podemos decir que la implantación de las recomendaciones propuestas por la Fundación Americana de FQ provoca un aumento en la dosis de VD que reciben nuestros pacientes y se corresponde con un incremento de los niveles séricos y la disminución del porcentaje de pacientes deficientes. A pesar de ello, aún estamos lejos de alcanzar los niveles recomendados para esta entidad. Hacen falta más estudios para valorar si este aumento de los niveles de VD puede tener repercusiones positivas a nivel clínico.

Cuando se realizan incrementos de VD, se debe monitorizar sus niveles séricos, así como investigar la presencia de signos clínicos y analíticos de hipercalcemia.

## Financiación

Este trabajo ha recibido financiación por parte de la Fundación Ernesto Sánchez Villares 05/2015 y Fundación Nutrición y Crecimiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr.* 1999;135:601–10.
2. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:602–6.
3. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D Binding Protein (Gc-Globulin). *Endocr Rev.* 1989;10:294–307.
4. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1888–96.
5. Shepherd D, Belessis Y, Katz T, Morton J, Field P, Jaffe A. Single high-dose oral vitamin D3 (stoss) therapy - A solution to vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2013;12:177–82.
6. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An Update on the Screening, Diagnosis Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1082–93.
7. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35:557–77.
8. Aitken ML, Fiel SB, Stern RC. Cystic fibrosis: respiratory manifestations. En: Taussig LM, Landau LI, editores. *Pediatric Respiratory Medicine.* St Louis: CV Mosby; 1999. p. 1–47.
9. Grey V, Lands L, Pall H, Drury D. Monitoring of 25-OH vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:314–9.
10. Abu-Fraihya Y, Elyashar-Earon H, Shoseyov D, Cohen-Cymbarknoh M, Armoni S, Kerem E, et al. Increasing Vitamin D Serum Levels Is Associated With Reduced Pulmonary Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:110–5.
11. Coriati A, Labrèche É, Mailhot M, Mircescu H, Berthiaume Y, Lavoie A, et al. Vitamin D3 supplementation among adult patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2017;36:1580–5.
12. Liu PT, Stenger S, Huiying L, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science.* 2006;311:1770–3.
13. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011;127:1513–20.
14. Lehoux Dubois C, Labrèche E, Boudreau V, Colomba J, Mailhot M, Lavoie A, et al. Extra-skeletal impact of vitamin D supplementation protocol in an adult population with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2019;38:1666–71.
15. Juhász MF, Varannai O, Németh D, Szakács Z, Kiss S, Izsák VD, et al. Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros.* 2020;16:36.
16. Hillman LS, Cassidy JT, Popescu MF, Hewett JE, Kyger J, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mineralization in children with cystic fibrosis: Effect of supplementation with vitamin D and calcium. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:772–80.
17. Grossmann RE, Zughaier SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S, et al. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation: A randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:191–7.

18. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2000;136:648–52.
19. Haworth CS, Jones AM, Adams JE, Selby PL, Webb AK. Randomized double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2004;3:233–6.
20. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
21. Bouillon R. Genetic and environmental determinants of vitamin D status. *Lancet.* 2010;376:148–9.
22. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol.* 2019;10:317.