

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN  
ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS**

**ESTATUS NUTRICIONAL DE LA  
VITAMINA D EN PACIENTES CON  
FIBROSIS QUÍSTICA INSUFICIENTES  
PANCREÁTICOS ¿SON EFICACES LAS  
NUEVAS RECOMENDACIONES?**

**Autora: Carmen Mangas Sánchez**





**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN  
ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS**

**ESTATUS NUTRICIONAL DE LA  
VITAMINA D EN PACIENTES CON  
FIBROSIS QUÍSTICA INSUFICIENTES  
PANCREÁTICOS ¿SON EFICACES LAS  
NUEVAS RECOMENDACIONES?**

**Autora: Carmen Mangas Sánchez**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Estatus nutricional de la vitamina D en pacientes con fibrosis quística insuficientes pancreático. ¿Son eficaces las nuevas recomendaciones?	Inglés: Vitamin D status in pancreatic insufficient Cystic Fibrosis patients. Are the new recommendations effective?
2.- Autor	
Nombre: Carmen Mangas Sánchez	DNI/Pasaporte/NIE: 5
Programa de Doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

### RESUMEN (en español)

#### Introducción y Objetivos:

Recientemente las sociedades europea y americana de FQ han revisado al alza las recomendaciones sobre suplementación con vit D así como han propuesto una pauta de tratamiento para aquellos pacientes con deficiencias de dicha vitamina. El objetivo del presente estudio fue conocer la seguridad y la eficacia de ambas recomendaciones.

#### Material y métodos:

Estudio coordinado multicéntrico. Por un lado, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. Se compararon dos cohortes de pacientes con FQ insuficientes pancreáticos antes y después de las recomendaciones: Cohorte 1 (no expuestos): años 2012-2013, mediante acceso a historias clínicas se recolectaron 179 pacientes. Cohorte 2 (expuestos): años 2014-2016 se reclutaron 71 pacientes de forma prospectiva. Análisis estadístico: t student, chi cuadrado y regresión logística ajustado por factores de confusión.

Por otro lado, se realizó un estudio experimental no aleatorizado ni controlado. Los pacientes de la cohorte 2 con niveles insuficientes (<30 ng/ml), recibieron dosis crecientes de vitamina D trimestrales (entre 800 y 10000 UI/día), se realizó seguimiento durante 12 meses y se analizó además del estatus vitamínico y nutricional, la función

pulmonar, colonizaciones pulmonares y metabolismo fosfo-cálcico. Análisis estadístico: t para datos apareados y regresión logística con análisis multivariable.

#### Resultados:

La cohorte 1 recibió dosis más bajas de vitamina D: 1084 (IC 95% 983 - 1184) UI/Día vs 1509 (IC 95% 1306 - 1711) (p<0,001), tenía niveles más bajos de calcidiol: 27,4 (IC 95% 25,9 – 28,8) vs 30,6 (IC 95% 27,9 – 33,26) ng/ml (p=0,028), así como, mayor proporción de insuficientes 65 vs 48% (p=0,011) y deficientes de vitamina D (<20 ng/ml) : 25% vs 15% (p=0,099). Ajustando por factores de confusión la cohorte 1 tenía mayor riesgo de insuficiencia: OR 2,23 (IC 95% 1,09-4,57) (p =0,028).

30 pacientes entre 1 y 39 años (mediana 9,1) completaron el estudio experimental. Dos pacientes tuvieron que retirarse del estudio por observar niveles de 25 vitamina D > 100 ng/ml a los 3 meses sin encontrarse en ninguno de ellos signos clínicos ni analíticos de hipercalcemia. Tras 12 meses se observó un incremento del calcidiol: 22,1 (IC 95%: 20,8- 23,4) vs 29,7 (IC 95%: 26,4- 33,1) ng/ml (p<0,001). El 37% alcanzaron niveles >30 ng/mL, un 13% < 20 ng/mL y un 50% entre 20 y 30 ng/mL. No se observó asociación con la función ni las colonizaciones pulmonares. Los factores relacionados con la mejoría del estatus de la vitamina D tras la intervención fueron recibir dosis bajas y presentar nivel insuficientes de vitamina D al inicio.

#### Conclusiones:

- Los pacientes FQ reciben dosis más altas de vitamina D, que se corresponden con un incremento de los niveles séricos y disminución del riesgo de deficiencia.
- A pesar de las recomendaciones, más de un tercio de los pacientes no alcanzan niveles suficientes de vitamina D.
- Cuando se realizan incrementos de vitamina D, se debe monitorizar sus niveles séricos, así como investigar la presencia de signos clínicos y analíticos de hipercalcemia.

## RESUMEN (en Inglés)

### Introduction and Objectives:

Recently the European and American Cystic Fibrosis (CF) guidelines proposed to increase the daily dose of vitamin D, as well as to apply a therapeutic guide in patients with insufficient levels. The objective of the present study was to know the safety and efficacy of both recommendations.

### Material and methods:

Coordinated multicenter study. On the one hand, a retrospective cohort study was carried out. Two cohorts of patients with pancreatic insufficient CF were compared before and after the recommendations: Cohort 1 (unexposed): years 2012-2013, through access to medical records, 179 patients were collected. Cohort 2 (exposed): years 2014-2016, 71 patients were recruited prospectively. Statistical analysis: Two-tailed t-tests, Chi-squared logistic regression analysis with multivariate adjustment for confounding factors.

On the other hand, a non-randomized, non-controlled experimental study was carried out. Cohort 2 patients with insufficient levels ( $<30$  ng / ml), received increasing doses of vitamin D (between 800 and 10,000 IU / day). They were followed for 12 months. Vitamin and nutritional status was analyzed. Also pulmonary function, pulmonary colonizations and phospho-calcium metabolism. Statistical analysis: t for paired data and logistic regression with multivariate analysis.

### Results:

Cohort 1 received lower doses of vitamin D: 1084 (95% CI 983 - 1184)) IU / Day vs 1509 (95% CI 1306 - 1711) ( $p < 0.001$ ) and they had lower levels of 25OH vitamin D: 27.4 ( 95% CI 25.9 - 28.8) vs 30.6 (95% CI 27.9 - 33.26) ng / ml ( $p = 0.028$ ). Also, cohort1 had higher proportion of insufficient 65% vs 48% ( $p = 0.011$ ) and vitamin D deficient ( $<20$  ng / ml): 25% vs 15% ( $p = 0.099$ ). Adjusting for confounding factors, cohort 1 had a higher risk of vitamin D insufficiency OR 2.23 (95% CI 1.09-4.57) ( $p =$

0.028).

30 patients between 1 and 39 years of age (median 9.1) completed the experimental study. Two patients had to withdraw from the study because they observed levels of vitamin D > 100 ng / ml after 3 months but without clinical or laboratory signs of hypercalcemia. After 12 months, an increase in 25OH vitamin D levels was observed: 22.1 (95% CI: 20.8-23.4) vs 29.7 (95% CI: 26.4-33.1) ng / ml (p <0.001 ). 37% reached levels > 30 ng / mL, 13% <20 ng / mL, and 50% between 20 and 30 ng / mL. There was no association with pulmonary function or colonizations. The factors related to the improvement in vitamin D status after the intervention were receiving low doses and having insufficient levels of vitamin D at baseline.

Conclusions:

- CF patients receive higher doses of vitamin D, which correspond to an increase in serum levels and a decreased risk of deficiency.
- Despite the recommendations, more than a third of patients don't reach sufficient levels of vitamin D.
- When vitamin D increases are made, their serum levels should be monitored, as well as investigating the presence of clinical and laboratory signs of hypercalcemia.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE  
DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD





## ÍNDICE

• AGRADECIMIENTOS.....	14
• ABREVIATURAS.....	15
• INTRODUCCIÓN.....	16
• HIPÓTESIS.....	25
• OBJETIVOS.....	26
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
• RESULTADOS.....	40
• DISCUSIÓN.....	60
• CONCLUSIONES.....	78
• ANEXOS.....	80
• BIBLIOGRAFÍA.....	92

## **AGRADECIMIENTOS**

Llegados a este punto, muchas son las personas a las que me gustaría mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, por supuesto, al Profesor Juan José Díaz Martín y al Dr. David González Jiménez por brindarme la oportunidad de participar en este proyecto, por sus consejos tanto personales como profesionales y, sobretodo, por la ayuda incondicional a lo largo de estos años sin la cual hubiera sido imposible llegar a este momento. Esta tesis es vuestra.

Al Profesor Carlos Bousoño García por permitirme adentrarme en el mundo de la Fibrosis Quística de la mano de uno de sus grandes referentes en este país.

A los compañeros del Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística, sin vosotros y vuestros pacientes hubiera sido imposible este proyecto.

Al Dr. Santiago Jiménez Treviño amigo y pieza clave en mi desarrollo profesional. A mis compañeros tanto del Hospital como del Centro de Salud. Parte de lo que soy como Pediatra es gracias a vosotros.

A Juan, el que realmente ha visto de cerca los pasos realizados hasta llegar aquí. Por mantenerme con los pies en la tierra y hacerme ver lo que realmente es importante y lo que no.

Por último, y no por ello menos importante, a mi familia. En especial a mis padres y hermano por ser siempre fuente de apoyo e inspiración. Sin vosotros no habría podido llegar a donde estoy. No estaríamos leyendo estas líneas y desde luego no estaría ejerciendo esta profesión que desde niña quise. Esa es la mejor herencia que se puede tener.

## ABREVIATURAS

Fibrosis quística (FQ)

Regulador transmembranoso de la fibrosis quística (CFTR)

*Food and Drug Administration* (FDA)

Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Parathormona (PTH)

Calcio (Ca)

Fósforo (P)

*National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)

Índice internacional normalizado (INR)

Índice de masa corporal (IMC)

Volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS)

Capacidad vital (CV)

Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEV<sub>25-75</sub>)

Fosfatasa alcalina (FA)

Comité de Ética de la Investigación (CEIC)

*Staphylococcus aureus meticilin resistente* (MARSA)

# INTRODUCCIÓN

## 1. FIBROSIS QUÍSTICA

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva. Se trata de una patología crónica y se considera potencialmente letal. Tiene una incidencia aproximada de 1/4.500 recién nacidos y una frecuencia de portadores de 1 por cada 25 <sup>1</sup>. Está causada por la mutación de un gen localizado en la región q21-31 del cromosoma 7 que codifica una proteína denominada regulador transmembranoso de la fibrosis quística (CFTR), que desempeña funciones de canal iónico y reguladoras <sup>2</sup>. Cuando se altera esta proteína, se produce una modificación en la cantidad y composición de las secreciones corporales, afectando principalmente a órganos con tejido epitelial (aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y glándulas sudoríparas). La insuficiencia pancreática exocrina y la enfermedad pulmonar son las que determinan el pronóstico y la mortalidad de esta patología <sup>1</sup>.

Se han descrito cerca de 1600 mutaciones en el gen CFTR, de frecuencia variable: algunas son específicas de una población pero otras incluso han sido identificadas en un único paciente <sup>3</sup>. Podemos clasificar las mutaciones del gen de la FQ en diferentes grupos según la disfunción molecular de CFRT <sup>3,4</sup>. Las clases I (ausencia de síntesis de la proteína), II (bloqueo del procesamiento) y III (bloqueo de la regulación) ocasionan una ausencia total del canal del cloro, en cambio las clases IV (reducción de la conducción), V (reducción de la síntesis) y VI (reducción de la vida media) producen un defecto parcial de la proteína (figura 1).

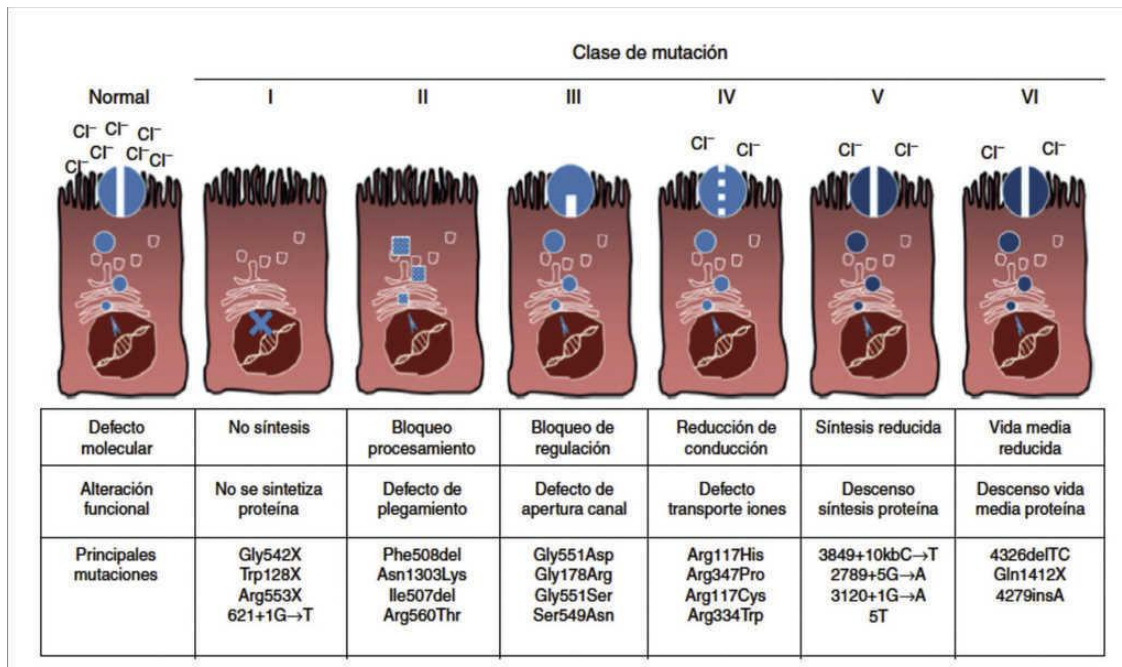


Figura 1: Clasificación de las mutaciones del gen CFTR. Fuente:

Fielbaum. Manejo actual de la Fibrosis Quística. Revista Médica Clínica Las Condes.

2017;28:60-71.

Los grupos I, II, III y VI incluyen mutaciones que, generalmente, se asocian con formas clínicas más graves. Sin embargo, el grupo IV y V incluirían mutaciones moderadas con un efecto menor sobre la función CFTR y por ello asociadas con unas formas clínicas más leves <sup>4</sup>.

La correlación entre genotipo y fenotipo está demostrada para algunos aspectos de esta entidad como la presencia de insuficiencia pancreática exocrina <sup>5</sup>, sin embargo, la asociación con la severidad de la enfermedad pulmonar es más limitada <sup>4</sup>.

En los últimos años se ha producido un aumento progresivo de la supervivencia en estos pacientes. Esta circunstancia es debida a la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal del recién nacido <sup>6</sup> y al tratamiento integral de los pacientes mediante unidades acreditadas de Fibrosis Quística que permite una valoración integral del paciente centrado en su patología de base.

Hasta hace unos años, el tratamiento fundamentalmente estaba basado en fisioterapia respiratoria; agentes farmacológicos que promueven la limpieza de secreciones como la DNAsa I o la solución salina hipertónica; el mantenimiento de la vía aérea libre de infecciones mediante el uso de antibioterapia precoz y búsqueda activa de colonizaciones mediante la realización periódica de cultivos microbiológicos; mantenimiento de un estatus nutricional óptimo; uso de terapia enzimática sustitutiva en insuficientes pancreáticos y terapia de reemplazo de vitaminas liposolubles<sup>7</sup>. Pero recientemente el uso de moduladores del CFTR ha supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con FQ. Estas medicaciones incluyen correctores que aumentan la expresión de la proteína en la superficie celular a través de la mejora del procesamiento y conducción de la misma y potenciadores que aumentan la apertura del canal<sup>8</sup>. El primer fármaco aprobado fue Ivacaftor en el año 2012, un potenciador eficaz en pacientes portadores de al menos una mutación G551D o mutaciones tipo “gating”. Progresivamente se han incorporado nuevos correctores de primera y segunda generación que han permitido aumentar el número de pacientes susceptibles a este tipo de tratamiento. En el momento actual tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han autorizado el uso de la triple terapia (dos correctores y un potenciador: Kaftrio®) con resultados muy prometedores para mayores de 6 años portadores de la mutación DF508 en al menos uno de sus dos alelos. Además de la mejoría de la función pulmonar, una proporción de los pacientes que reciben Kaftrio® normalizan las cifras de cloro en sudor y presentan mejoría en otros síntomas extrapulmonares<sup>8</sup>.

La administración de estos nuevos tratamientos en pacientes a edades más tempranas con enfermedad menos evolucionada podría suponer un cambio en el paradigma de esta enfermedad. Se han descrito casos de pacientes con insuficiencia pancreática exocrina que han normalizado su función pancreática y han podido suspender el tratamiento con enzimas. La mayoría de estos casos se corresponden con la administración de los moduladores de CFTR en los primeros años de vida<sup>9</sup>.

## 2. VITAMINA D

La vitamina D es una hormona que ejerce un papel clave en el control del metabolismo fosfocálcico. Se conocen dos formas de vitamina D: la vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol que se obtiene a través de la dieta y la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol que obtenemos a través de la transformación del 7-dehidrocolesterol de la epidermis por parte de la radiación ultravioleta y en menor medida, también de la dieta <sup>10</sup>.

La vitamina D en cualquiera de sus dos formas sufre dos hidroxilaciones: una en el hígado, que da lugar a la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol y otra principalmente en el túbulo renal, mediante la 1- $\alpha$  hidroxilasa, dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) o calcitriol que sería la forma activa.

La hidroxilación es activada por la parathormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por los niveles plasmáticos de calcio (Ca), fósforo (P) y la propia 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D <sup>11</sup> (figura 2).

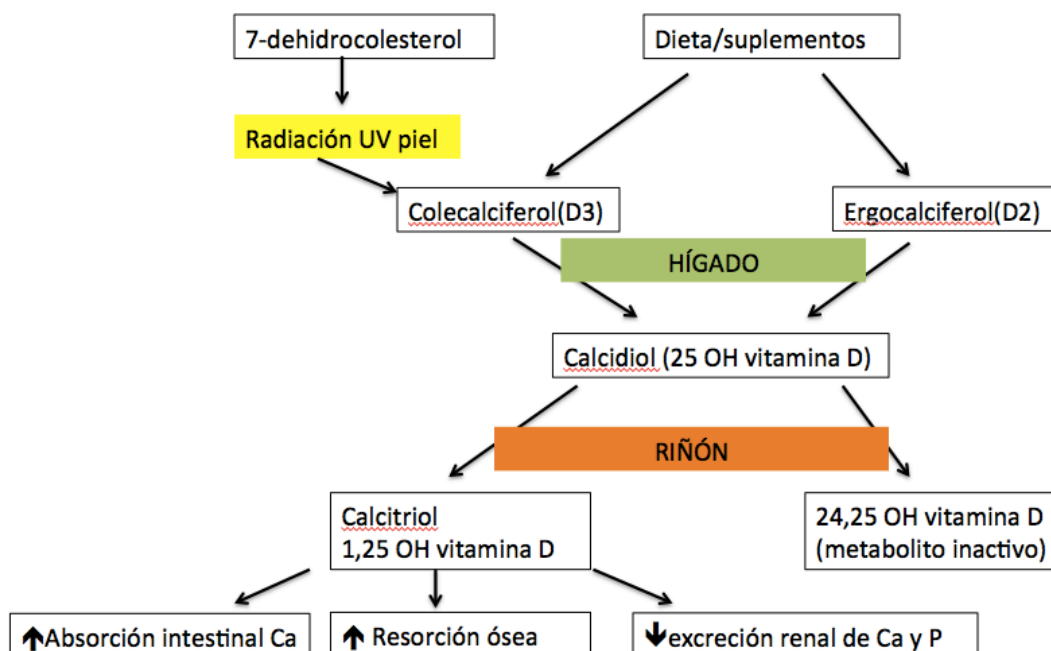


Figura 2: Síntesis de Vitamina D

Fuente: Madhusmita Misra, MD, MPH. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. [Internet] UpToDate Kathleen J Motil, MD, PhD Marc K Drezner, MD (Ed.);2020.

Revisado el 18/02/2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents>

La vitamina D es fundamental para el sistema óseo: los niveles bajos de vitamina D se relacionan principalmente con trastornos de la mineralización ósea<sup>12</sup> y clásicamente su deficiencia se asociaba a raquitismo carencial u osteomalacia. Esta circunstancia es debida a una menor absorción de calcio que da lugar a un hiperparatiroidismo y un aumento de la resorción de calcio del hueso con la consiguiente pérdida de masa ósea y osteoporosis temprana<sup>13</sup>. En los últimos años se han descrito nuevas funciones no esqueléticas relacionadas con la vitamina D: entre ellas destacan su asociación con el riesgo cardiovascular, procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos.

No existe un consenso firme sobre cuáles son los niveles adecuados de vitamina D, pero en general podemos hablar de niveles suficientes cuando se observan valores de 25 OH vitamina D por encima de 30 ng/ml, insuficientes entre 20 y 30 ng/ml y deficientes por debajo de 20 ng/mL<sup>14</sup>.

### 3. VITAMINA D EN FIBROSIS QUÍSTICA

#### **3.1 Estatus de la vitamina D en los pacientes con Fibrosis Quística.**

La deficiencia de vitamina D en pacientes con FQ es muy frecuente. Entre un 40 y 90% de estos pacientes tienen niveles séricos insuficientes de 25 OH vitamina D (<30 ng/ml) mientras que aproximadamente un 15-20% presentan valores deficientes, con cifras por debajo de 15 ng/ml<sup>15</sup>. Son múltiples los factores que explican esta circunstancia: ingesta insuficiente de vitamina D, menor absorción debido a la insuficiencia pancreática exocrina, alteraciones en la hidroxilación hepática<sup>16</sup>, disminución de la proteína transportadora de la vitamina D<sup>17</sup> así como disminución de la síntesis por menor exposición solar<sup>15,18</sup>.

Rovner et al<sup>19</sup>, en 101 pacientes entre 8 y 25 años de raza blanca que recibían una suplementación diaria de 800 UI, encontraron un 7% de pacientes con valores por debajo de 11 ng/ml y hasta un 90% con niveles insuficientes (<30 ng/ml), así mismo observaron que los valores de vitamina D en verano eran más altos que en invierno y primavera. Green et al<sup>20</sup> en 262 pacientes con FQ menores de 21 años observaron cómo entre el 50 y 86% tenían niveles insuficientes de vitamina D.



### 3.2 Vitamina D y funciones extraesqueléticas en FQ.

Estudios recientes sugieren que la vitamina D puede tener un rol en el crecimiento y desarrollo pulmonar. Según los datos de la tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud Americana (*National Health and Nutrition Examination Survey III*, NHANES III), los adultos jóvenes con niveles elevados de vitamina D tienen mejor función pulmonar<sup>18</sup>. En niños sanos la deficiencia de vitamina D se ha asociado con un incremento del riesgo de presentar infecciones virales así como infecciones respiratorias graves<sup>21</sup>.

Un estudio aleatorizado controlado con placebo en niños escolares demostró como el tratamiento con vitamina D disminuía la incidencia de infección por virus *Influenza A* durante el periodo epidémico<sup>22</sup>.

La asociación entre la vitamina D, las infecciones y colonizaciones pulmonares se empezó a estudiar en FQ en los últimos años. McCauley et al<sup>23</sup> en un estudio retrospectivo longitudinal de 130 niños entre 6 y 18 años observaron como la tasa de ingresos por sobreinfección pulmonar era mayor en los pacientes entre 15 y 18 años con niveles de vitamina D deficientes (<20 ng/ml). Sin embargo, no encontraron diferencias en la incidencia de primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque la mayoría de los pacientes del estudio ya estaban colonizados y por lo tanto el tamaño muestral era insuficiente para dicho análisis. Simoneau<sup>24</sup> en un estudio transversal de 148 niños entre 10 meses y 12 años observó como la proporción de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* era superior en los pacientes con niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng/ml). González et al<sup>25</sup>, en un estudio transversal en el que participaron 377 pacientes menores de 21 años, objetivaron una asociación entre los niveles de vitamina D y la colonización crónica en los pacientes con FQ. Los niveles de vitamina D eran inferiores en los pacientes colonizados y existía una correlación inversa entre el número de colonizaciones y los niveles séricos de dicha vitamina.

A pesar de estos datos, no se han publicado estudios longitudinales ni experimentales bien diseñados que hayan podido demostrar la existencia de una relación causal entre el déficit de vitamina D y la pérdida de función pulmonar o el

incremento de las exacerbaciones pulmonares, por lo que el verdadero rol de la vitamina D a nivel pulmonar en estos pacientes es todavía desconocido.

### **3.3 Recomendaciones de suplementación y tratamiento con vitamina D en Fibrosis Quística.**

En el momento actual, no disponemos de un marcador ideal para monitorizar el estatus nutricional de la vitamina D. A pesar de las ventajas que ofrece el calcidiol por la facilidad para su determinación, así como por su vida media, los estudios publicados no demuestran una buena correlación entre dicho marcador con las funciones esqueléticas y extraesqueléticas. Por otra parte, existe una gran controversia entre distintas sociedades científicas sobre el nivel óptimo de 25 OH vitamina D en los pacientes con FQ. La Fundación Americana de FQ aboga por mantener niveles de calcidiol por encima de 30 ng/ml, mientras que la Europea define deficiencia de vitamina D cuando sus valores se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Esta circunstancia es todavía más compleja en pacientes pediátricos, debido a que los estudios en las que se basan las recomendaciones, se han realizado mayoritariamente en población adulta o en pacientes sin Fibrosis Quística <sup>14</sup>.

En cuanto al tipo de suplementación, se ha demostrado que el uso de vitamina D3 (colecalfiferol) frente a vitamina D2 (ergocalciferol) reporta mejores resultados con un mayor efecto sobre los niveles séricos y además dicho efecto es más prolongado en el tiempo <sup>26,27</sup>.

Las recomendaciones de suplementación de Vitamina D han variado a lo largo de los años. En 2002 las guías recomendaban suplementar con 400 UI y 800 UI de vitamina D al día a los menores y mayores de 1 año respectivamente <sup>28</sup>, sin embargo, estas dosis parecían insuficientes por lo que, posteriormente la guías Europeas <sup>29</sup> y Americana <sup>14</sup> revisaron al alza dichas recomendaciones con el objetivo de mejorar el estado nutricional de la vitamina D en estos pacientes (Tabla 1).

Edad	Guías europea y americana 2002 (UI/día)	Guía americana 2012 (UI/día)	Guía europea 2016 (UI/día)
0-12 meses	400	400-500	400
1-10 años	400-800	800-1000	800
>10 años	400-800	800-2000	800

Tabla 1: Evolución de las recomendaciones sobre suplementación habitual con vitamina D en pacientes con Fibrosis Quística según las guías europeas y americanas.

Respecto al tratamiento de la deficiencia de vitamina D, se han descrito múltiples pautas sin existir estudios que comparen la eficacia de las mismas. Por un lado existen pautas basadas en la administración semanal: 12000 UI de vitamina D2 una vez por semana para los menores de 5 años y 50000 UI una vez por semana para los mayores de 5 años durante 8 semanas<sup>10</sup>, por otro lado las pautas “stoss” o de choque que consisten en administrar una dosis única de hasta 600000 UI seguida de la dosis diaria habitual<sup>30</sup>. Finalmente, la fundación americana<sup>14</sup> recomienda incrementos trimestrales de la dosis diaria de vitamina D hasta un máximo de 10.000 UI/día (Tabla 2).

Edad	Dosis inicial (UI/día)	Paso 1 (UI/día)	Paso 2 (UI/día)
< 12 meses	400-500	800-1000	Máximo 2000
12 meses-10 años	800-1000	1600-3000	Máximo 4000
>10 años	800-2000	1600-6000	Máximo 10000

Tabla 2 Recomendaciones de suplementación de vitamina D en pacientes con FQ y niveles insuficientes (<30 ng/ml) según la Fundación Americana de FQ.

Existen pocos estudios que hayan analizado la efectividad de estas nuevas guías. Recientemente Abu-Fraiha et al <sup>31</sup> compararon los niveles séricos de vitamina D de 90 pacientes antes y después de la implantación de las recomendaciones avaladas por la Fundación Americana de Fibrosis Quística <sup>14</sup> demostrando que el estatus de vitamina D de los pacientes mejora, con un descenso de casi un 25% de los pacientes con niveles <20 ng/mL, pero sin llegar, en la mayoría de los casos, a niveles óptimos por encima de 30 ng/mL (tan solo el 30% de los pacientes).

## HIPÓTESIS

A pesar de la suplementación regular con Vitamina D, una gran parte de los pacientes con FQ presentan niveles insuficientes de la misma. El descubrimiento de otras funciones (inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antiinfecciosas) de dicha vitamina nos hacen pensar que la Vitamina D puede tener un rol en esta entidad que vaya más allá del mantenimiento de la homeostasis del metabolismo mineral óseo.

En los últimos años se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D en pacientes sin FQ se asocia con diversas patologías autoinmunes, como el asma o la diabetes, e infecciosas como la tuberculosis.

Si tenemos en cuenta que la FQ es una enfermedad cuya fisiopatología se basa en la inflamación crónica, en la que los pacientes tienen infecciones pulmonares de repetición, desarrollan trastornos glucídicos y al mismo tiempo tienen dificultades para mantener niveles óptimos de vitamina D, es factible pensar que dicha vitamina pudiera tener un papel importante en el desarrollo de estas comorbilidades.

Con el objetivo de optimizar el estatus nutricional de esta vitamina, en la última década han aparecido nuevas guías basadas principalmente en recomendaciones de expertos, que han revisado al alza la dosis habitual de suplementación. Asimismo, se han propuesto pautas de tratamiento en aquellos pacientes con niveles insuficientes. Es plausible pensar que la implantación de dichas guías se relacione con una mejoría del estatus vitamínico, de la función pulmonar o de la densidad mineral ósea, sin embargo, esta circunstancia todavía no ha sido demostrada o analizada. Por otra parte, se debe tener en cuenta que las dosis que pueden llegar a recibir los pacientes son muy elevadas, por lo que consideramos importante analizar la seguridad del uso de esta nueva pauta.

Nuestra hipótesis es que la implementación de esta nueva pauta de suplementación es segura y eficaz para mejorar el estatus nutricional de los pacientes con fibrosis quística, y podría provocar mejoría en la función pulmonar y salud ósea de estos pacientes.

## OBJETIVOS

### 1. PRINCIPAL:

- Analizar la seguridad y la eficacia de las nuevas recomendaciones sobre suplementación con vitamina D en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Fibrosis Quística.

### 2. SECUNDARIOS:

- Evaluar la seguridad y la eficacia de un protocolo de suplementación con vitamina D durante un año en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Fibrosis Quística y niveles insuficientes de vitamina D.
- Evaluar el impacto sobre la función pulmonar de la aplicación de un protocolo de suplementación con vitamina D durante un año en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Fibrosis Quística y niveles insuficientes de vitamina D .
- Evaluar el impacto sobre los marcadores séricos de salud mineral ósea de la aplicación de un protocolo de suplementación con vitamina D durante un año en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Fibrosis Quística y niveles insuficientes de vitamina D.
- Conocer el estatus actual de la vitamina D en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Fibrosis Quística en nuestro país.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 7 hospitales nacionales: Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid, Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga y Hospital Clínico Universitario de Valencia.

El estudio tiene dos partes diferenciadas:

### 1.1) Estudio de cohortes retrospectivo:

Se compararon dos cohortes de pacientes con FQ e insuficiencia pancreática exocrina antes y después de las nuevas recomendaciones sobre suplementación con vitamina D:

Cohorte 1 (no expuestos): años 2012-2013; se incluyeron 179 pacientes de un estudio transversal previo. Los datos fueron obtenidos accediendo a la historia clínica individual del paciente.

Cohorte 2 (expuestos): años 2014-2016; se reclutaron 71 pacientes de forma prospectiva en los que se analizó el estatus de la vitamina D mediante estudio analítico.

### 1.2) Estudio experimental no aleatorizado ni controlado:

En esta parte del estudio a los pacientes de la cohorte 2 con niveles insuficientes de 25 OH vitamina D (<30 ng/mL) se les administró una dosis creciente de vitamina D durante 12 meses siguiendo el documento de consenso de la fundación norteamericana de FQ. Si los niveles estaban entre 20 y 30 ng/mL se aumentaba la dosis recibida hasta 1000 UI/día en menores de 12 meses, 3000 UI/día entre los 12 meses y los 10 años y hasta 6000 UI/día en mayores de 10 años. Si estaban por debajo de 20 ng/mL el incremento de dosis era mayor: hasta 2000 UI/día en menores de 12

meses, 4000UI/día entre los 12 meses y los 10 años y hasta 10000UI/día en mayores de 10 años.

Se hicieron controles trimestrales de manera que si se alcanzaban niveles de 25 OH vitamina D por encima de 30 ng/mL se dejaba una dosis de mantenimiento de hasta 1000 UI/día para los menores de 12 meses, 2000 UI/día para los pacientes entre 12 meses y 10 años y 4000 UI/día en mayores de 10 años.

Si en cualquier momento los niveles estaban por debajo de 30 ng/mL se incrementaba la dosis recibida siendo el máximo de 2000UI/día en menores de 12 meses, 4000 UI/día entre los 12 meses y los 10 años y 10000 UI/día en mayores de 10 años (Figura 3)



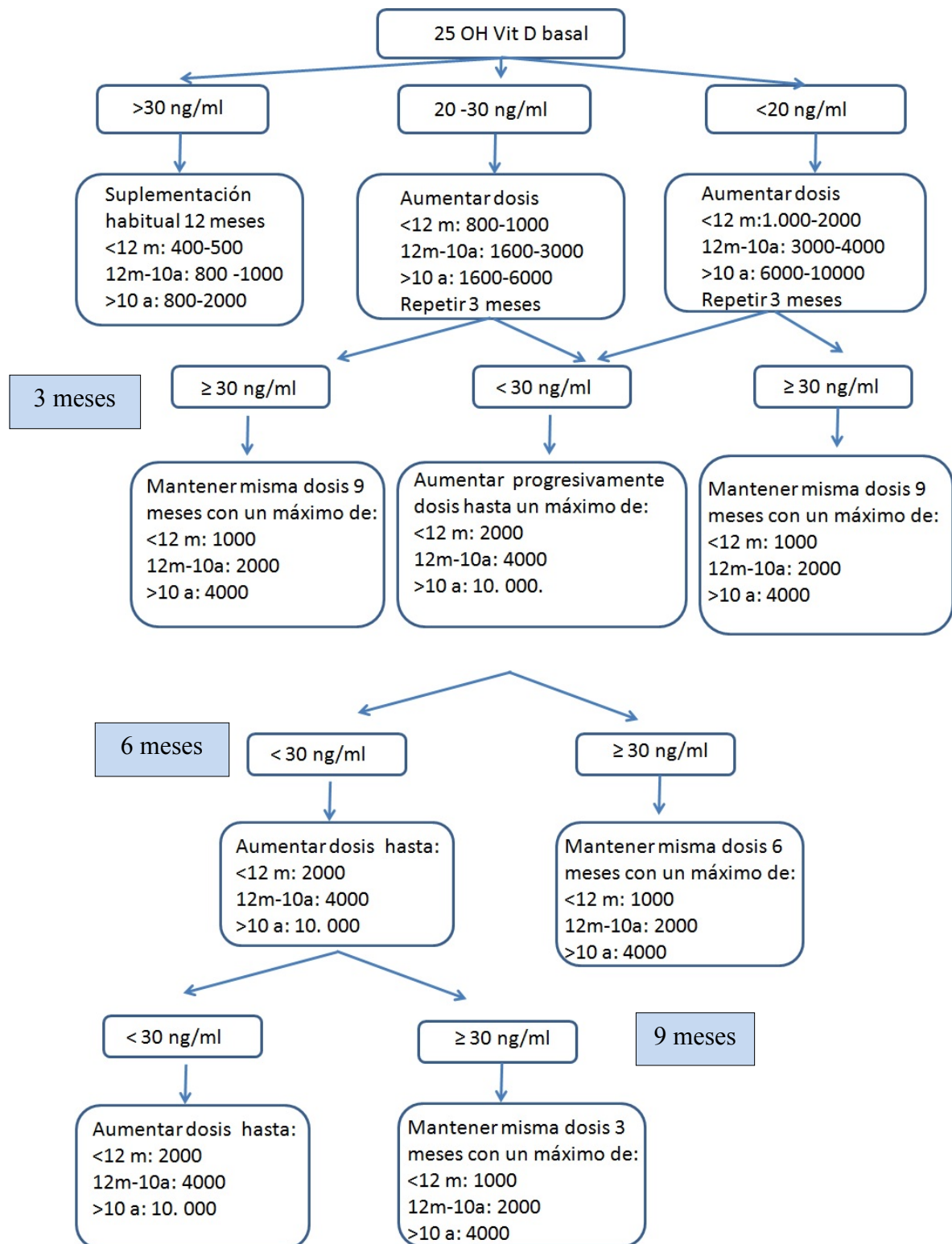


Figura 3: protocolo de suplementación basado en las Guías Europea y Americana de FQ

## **2) SELECCIÓN DE SUJETOS**

### **2.1) Criterios de inclusión:**

Se incluyeron los pacientes con FQ que cumplían todos los criterios de inclusión que se detallan a continuación:

- 1) Pacientes con diagnóstico de FQ sin límite de edad cuyos padres/tutores o ellos mismos, en caso de ser mayores de edad, aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.
- 2) Situación clínicamente estable definida por criterios clínicos: ausencia de tos, fiebre, expectoración o hemoptisis y de tratamiento antibiótico oral o intravenoso en las 2 semanas previas a su inclusión en el estudio.
- 3) Insuficiencia pancreática exocrina (elastasa fecal <200 mcg/g).

### **2.2) Criterios de exclusión:**

- 1) Recuento plaquetario <50.000/mm<sup>3</sup>.
- 2) Alteración hepática : aumento de las aminotransferasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad o datos de insuficiencia hepática (definido por presencia de Índice internacional normalizado (INR) >1,5 o tasa de protrombina <50%).
- 3) Colestasis grave: aumento de la bilirrubina directa por encima del doble para el límite normal de su edad.
- 4) Insuficiencia renal: filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o <1DS del filtrado glomerular para la edad.
- 5) Ingreso hospitalario o administración de antibióticos orales o intravenosos en las 2 semanas previas al inicio del estudio.
- 6) Haber sufrido un episodio en las últimas 4 semanas reciente de hemoptisis amenazante, definido por cualquier volumen de sangre expectorada capaz de poner en riesgo la vida del enfermo de forma inmediata.
- 7) Cambios en el tratamiento habitual en las 2 semanas previas al inicio del estudio.

- 8) Presencia de alteraciones que, a juicio del investigador, pudieran comprometer la seguridad del paciente.

### **3)DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

#### **3.1 Variables analizadas:**

##### **3.1.1 Estudio de cohortes retrospectivo:**

Para cada paciente, se recogieron los siguientes datos :

- Identificación y datos epidemiológicos: Identificación por códigos asignados al hospital y al enfermo, fecha de nacimiento, fecha de las visitas, sexo, mutaciones en el gen CFTR y dosis de vitamina D recibida (UI/día).

- Somatometría: determinación de peso (kg) y talla (cm) por personal experto. Se calculó el valor del IMC dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros. El peso y la talla se obtuvieron con el paciente descalzo y vistiendo ropa ligera, mediante una báscula, con una precisión de 0.1 kg y un tallímetro con una precisión de 0.5 cm. Se determinaron para todas estas medidas las puntuaciones Z (*Z-score* = Valor – Media / Desviación estándar), utilizando los correspondientes valores de referencia de la OMS.

El estado nutricional de cada paciente se clasificó, según el índice IMC en adultos y el IMC percentilado en niños como: desnutridos ( $<18,5\text{kg/m}^2$ ;  $<P10$ ), en riesgo de desnutrición ( $18,5\text{-}21,9\text{kg/m}^2$ ;  $P10\text{-}P49$ ), normonutridos ( $22\text{-}24,9\text{kg/m}^2$ ;  $P50\text{-}84$ ), sobrepeso ( $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$ ,  $P85\text{-}94$ ) y obesidad ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ;  $\geq P95$ )<sup>28,32</sup>.

- Microbiota de las colonizaciones bacterianas de las secreciones respiratorias mediante cultivo convencional. En los pacientes sin capacidad para obtener un esputo por sí mismos, la muestra se obtuvo mediante exudado naso-faríngeo ( $<6$  años) o esputo inducido con suero salino hipertónico.

- Función pulmonar en mayores de 6 años o con capacidad para la realización de una espirometría con valores reproducibles. Se realizó una espirometría forzada con el paciente en posición sentada con la cabeza y tronco rectos y erguidos, se colocó pinza nasal y se pidió al sujeto que tras una maniobra de inspiración máxima, expulsara (espire) el aire de sus pulmones lo más rápido, fuerte y prolongado que pudiese (fase espiratoria), inmediatamente y sin sacar la boquilla del espirómetro de la boca se le solicitó que inspirara lo más rápido, fuerte y prolongado que pudiera (fase inspiratoria). Se exigieron para la aceptabilidad de la prueba los 3 criterios siguientes<sup>33</sup>:

- El técnico debió considerar que se realizó un esfuerzo satisfactorio por parte del niño-adolescente.
- El inicio, trazado y finalización tuvieron que ser satisfactorios. La curva era de forma apropiada, libre de artefactos, sin tos, sin pérdidas, sin inicio retrasado ni finalización prematura.
- En niños, la duración de la espiración debió de ser de al menos 3 segundos, hasta que la curva volumen-tiempo sea plana.

Los valores analizados fueron: el volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS), la capacidad vital (CV) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEV 25-75). Se calcularon a partir de sus valores absolutos los porcentajes de volúmenes esperados para individuos sanos con la misma edad, sexo y talla del paciente. Se consideró obstrucción cuando el VEMS era inferior al 80% del valor teórico para la edad, talla y peso del enfermo<sup>34</sup>.

- Variables analíticas: colesterol y niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles: 25 OH vitamina D, alfatocoferol y retinol. Se cuantificaron los niveles de vitamina A en forma de retinol sérico, la vitamina E en forma alfatocoferol sérico y ratio alfatocoferol/colesterol y la vitamina D en forma de 25 OH vitamina D sérico.

Se compararon los niveles de retinol sérico con la población de referencia NHANES II<sup>35</sup> y se clasificaron los niveles de vitaminas A en deficientes (< P5) normales (P5-P95)

y elevados (>P95). En cuanto a la Vitamina E, se definieron como deficientes los pacientes con cifras de alfatocoferol/colesterol por debajo de 5,4 mg/g <sup>36</sup>. Se consideraron los niveles de vitamina D insuficientes, cuando se encontraban por debajo de 30 ng/ml y por encima de 20 ng/ml, así como deficientes cuando estaban por debajo de 20 ng/ml <sup>37</sup>.

Se analizó la función pancreática exocrina con la determinación de los niveles de Elastasa-1(E-1) en heces.

### **3.1.2. Estudio experimental no aleatorizado ni controlado:**

En el estudio experimental, además de las variables anteriores se analizaron:

- Triglicéridos y zinc.
- Marcadores de resorción ósea: calcio, fosfatasa alcalina (FA) y parathormona (PTH).
- Cribado fecal con la cuantificación de grasa en heces de 72 horas.

Todas las variables analíticas tanto en el estudio de cohortes como en la parte experimental fueron analizadas mediante métodos estandarizados de cada hospital.

Los niveles de 25 OH vitamina D se determinaron a través de inmunoensayo tipo competitivo de quimioluminiscencia que emplea una proteína fijadora de vitamina D marcada con rutenio, acridinio o biotina.

## **3.2 Desarrollo del estudio**

### **3.2.1 Estudio experimental**

Durante los años 2014-2016 se reclutaron pacientes con FQ e insuficiencia pancreática exocrina en situación de estabilidad clínica. Se realizó una visita de selección (V0), en la que se informó al paciente que cumplía los criterios de inclusión de las características del estudio y se solicitó la firma del consentimiento informado (anexo 1). Además, se recogieron los siguientes datos: Identificación, datos epidemiológicos, somatométricos, función pulmonar, cultivo de secreciones

respiratorias, determinación de elastasa en heces, cribado fecal, cuantificación de la medicación concomitante y determinaciones analíticas.

Si el participante cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se clasificó según sus niveles séricos de 25 OH vitamina D. Aquellos con niveles por debajo de 30 ng/ml recibieron suplementación con vitamina D3 según el documento de consenso de la fundación norteamericana de FQ (figura 3) y se realizaron controles clínicos y analíticos a los 3, 6, 9 y 12 meses (V1,V2,V3,V4) donde se ajustó la dosis de vitamina D3 según sus niveles séricos con el objetivo de mantener niveles de calcidiol entre 30 y 100 (ng/ml) (figura 4).

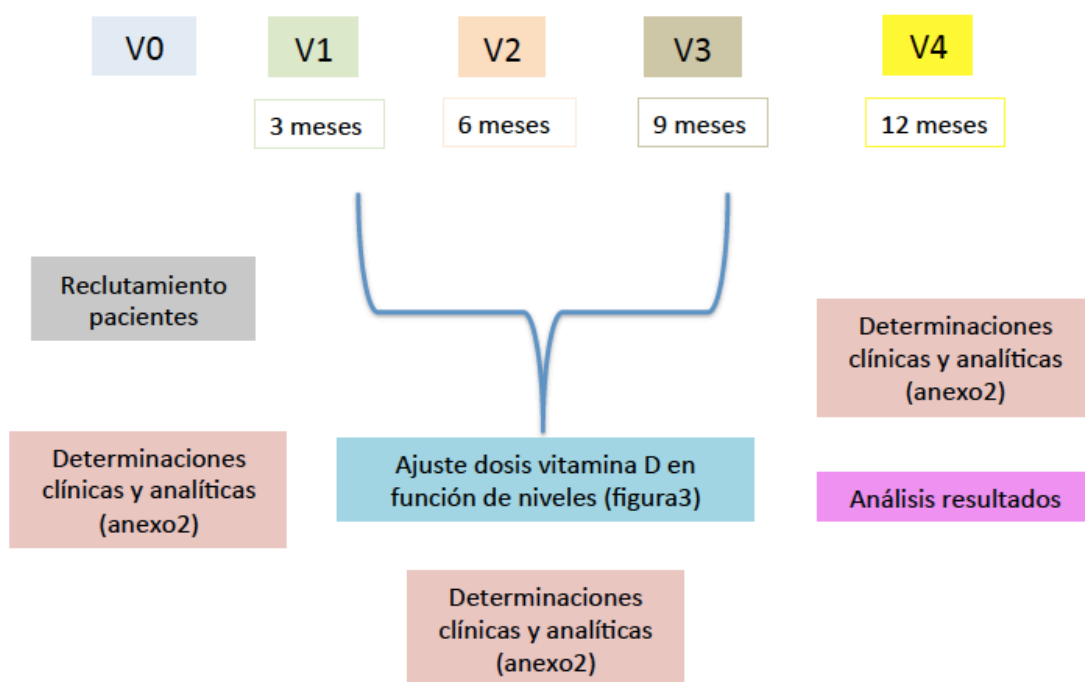


Figura 4: cronograma del estudio

Los criterios de retirada del estudio por riesgo de toxicidad por vitamina D fueron los siguientes:

- Niveles séricos de 25 OH vitamina D >100 ng/ml.
- Sintomatología clínica compatible con hipercalcemia (pérdida de peso, apetito, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, poliuria, polidipsia, deshidratación...).
- Elevación de los niveles de calcio sérico por encima de los niveles de referencia.
- Todos aquellos casos que el investigador consideró que tenían riesgo de toxicidad.

Al año del seguimiento (V4) en todos los pacientes se realizaron de nuevo todas las determinaciones de la visita de selección (V0). Todas las visitas se produjeron con un margen sobre la fecha prevista de +/- 15 días.

### 3.2.2. Estudio de cohortes retrospectivo

Para el estudio de cohortes retrospectivo se compararon los datos de los pacientes obtenidos en la visita basal V0 del estudio experimental (cohorte 2: expuestos a las nuevas recomendaciones), con los datos de un grupo de pacientes obtenidos de un estudio transversal realizado durante los años 2012-2013, mediante acceso a las historias clínicas (cohorte 1: no expuestos, previo a la publicación de nuevas recomendaciones). Para que ambas cohortes fueran comparables de los 377 pacientes iniciales de la cohorte 1, se retiraron aquellos de otros centros que no habían participado en el estudio experimental (137 pacientes), así como 61 pacientes suficientes pancreáticos, por lo que la cohorte 1 definitiva constó de 179 pacientes. En la cohorte 2 de los 101 pacientes inicialmente reclutados se retiraron del análisis 1 paciente por falta de datos y 30 por ser suficientes pancreáticos, por lo que la cohorte 2 constó de 71 pacientes (figura 5).

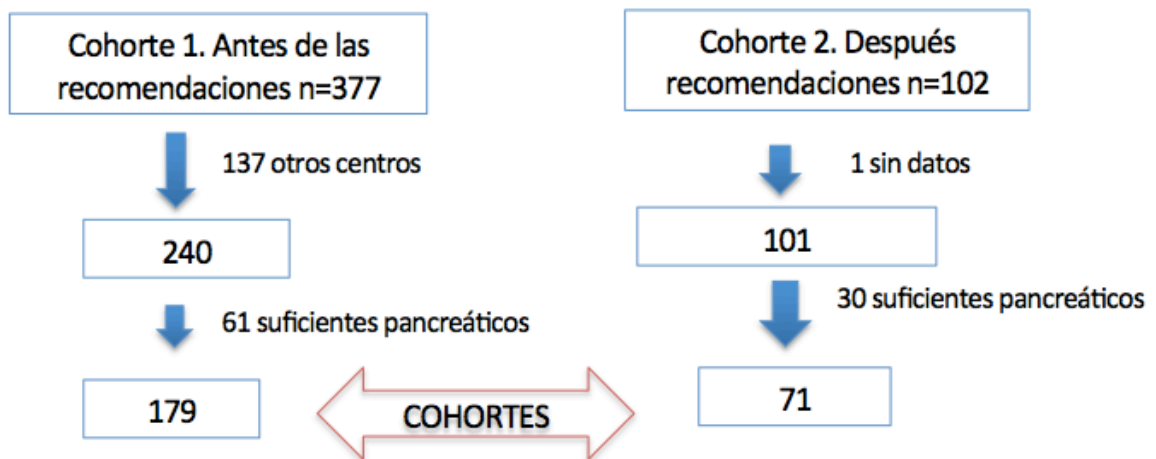


Figura 5: diagrama de flujo de pacientes estudio de cohortes

#### 4) ANALISIS ESTADÍSTICO

Recogida y análisis de datos:

Para introducir los datos, se diseñó una base de datos en Microsoft Access (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) (Anexo 3) que se distribuyó entre los investigadores responsables de cada centro. Posteriormente los datos fueron exportados para su análisis estadístico mediante el programa Stata versión 13.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA). Previo a su análisis, los datos fueron depurados mediante pruebas lógicas y de rango para variables como el peso o la talla en relación a la edad y de consistencia para las fechas. Asimismo, se obtuvieron las distribuciones de las variables más importantes (vitamina D).

Se aplicaron técnicas estadísticas básicas para el análisis descriptivo. 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 desviación estándar mientras que aquellas que no cumplían los requisitos de normalidad se describieron mediante mediana y rango intercuartílico.



#### 4.1 Estudio de cohortes retrospectivo

- Se aplicaron pruebas t de dos colas para comparación de medias de las dos cohortes.
- Para la comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi cuadrado.
- Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson y de Spearman para analizar el comportamiento conjunto de las variables cuantitativas.
- Para conocer el riesgo de deficiencia de vitamina D en la cohorte 1 (no expuestos) se realizó un modelo de regresión logística con análisis multivariante ajustando por factores de confusión relacionados con la deficiencia de vitamina D como la edad, estado nutricional, presencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, diagnóstico mediante cribado neonatal y la determinación analítica en meses con menor exposición solar.

#### 4.2 Estudio experimental

- Para comparaciones de medias entre las 2 visitas del estudio experimental se aplicaron pruebas t para datos pareados.
- Para la comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi cuadrado.
- Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson y de Spearman para analizar el comportamiento conjunto de las variables cuantitativas.
- Para conocer los factores al inicio del estudio relacionados con la eficacia de la intervención, se realizó un modelo de regresión logística mediante inclusión por pasos utilizando como variable dependiente la proporción de pacientes con niveles suficientes de vitamina D al finalizar la intervención. Como variables independientes se incluyeron: la edad, dosis de vitamina D, genética, niveles vitamina D, sexo, grasa en heces y colonizaciones pulmonares.
- En el caso de que algunas de las variables incumplieran alguno de los requisitos de normalidad, se emplearon pruebas no paramétricas.
- Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaban valores de  $p < 0,05$ .

## **5) ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEIC) del Principado de Asturias (Anexo 4) y del resto de centros participantes.

### **5.1 Normas generales y particulares para los investigadores:**

Los investigadores se atuvieron estrictamente a lo dispuesto en el protocolo, cumplimentando totalmente las hojas de recogida de datos, que se enviaron al investigador responsable.

### **5.2 Consentimiento informado (Anexo 1):**

Previo al estudio y antes de que se realizase cualquier determinación pre-estudio o pre-tratamiento distinta de la que se realizaba como parte de la atención normal, los pacientes recibieron información oral y escrita con respecto al diseño, fines del estudio y posibles riesgos que de él pudieran derivarse. Si posteriormente accedían a participar en el mismo, firmaban su consentimiento, sin que ello impidiese que en cualquier momento y por cualquier razón pudieran revocarlo y abandonar el estudio. Los pacientes firmaban voluntariamente la hoja de consentimiento informado para su participación en el estudio.

### **5.3 Dispositivos de seguridad y confidencialidad:**

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del estudio fue considerada confidencial. Los sujetos del estudio se identificaron mediante un código numérico y todos los datos fueron tratados de acuerdo con el reglamento general de protección de datos (Reg UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016) y normativa española en materia de protección de datos, sanidad e investigación biomédica vigente.

El tratamiento de las muestras se realizó de acuerdo con la ley de Investigación Biomédica 14/2007. El responsable del registro de los datos fue el investigador principal de cada una de las Unidades de FQ participantes.

## **6) FINANCIACIÓN**

El estudio fue financiado parcialmente gracias a una ayuda a investigación otorgada por la fundación Ernesto Sanchez Villares en su convocatoria del año 2015 (Anexo 5).

## RESULTADOS

### ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

#### 1 Descripción general de la muestra:

Se estudiaron 179 pacientes de la cohorte 1 y 71 pacientes de la cohorte 2 (figura 5). No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo, genética o estación del año en la que se analizaron los niveles de vitamina D. Únicamente se observó una mayor proporción de pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal en la cohorte 2 (54% Vs 27%) (tabla 3). Ningún paciente recibió durante el estudio tratamiento con moduladores de CFTR.

VARIABLE	COHORTE 1	COHORTE 2	P
<b>Edad (años) Media <math>\pm</math> DS (rango)</b>	8,58 $\pm$ 5,05 (0,12-17,88)	8,26 $\pm$ 6,96 (0,07-39,31)	0,703
<b>Grupos de edad:</b>			
% < 2 años	13,97	19,72	0,326
% 2-10 años	44,69	47,89	
% > 10 años	41,34	32,39	
<b>Sexo (% mujeres)</b>	45,25	36,62	0,214
<b>Genética</b>			
%Homocigoto DF508	38,55	43,66	0,758
%Heterocigoto DF508	44,69	40,85	
%Otra mutación	16,76	15,49	
<b>Cribado</b>			
% Diagnóstico <i>Screening</i>	27,37	54,41	<0,001
<b>Estación año</b>			
%Invierno	50,28	54,93	0,259
%Otoño	14,53	16,90	
%Primavera	35,20	26,76	
%Verano	0	1,41	

Tabla 3: descripción de la muestra

## 2 Función pulmonar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo respiratorio ni tampoco en los parámetros espirométricos de función pulmonar entre las dos cohortes (tabla 4).

VARIABLE	COHORTE 1	COHORTE 2	p
Aislamiento <i>Pseudomonas</i> (%)	15,64	24,24	0,120
VEMS* (%) Media ± DS (rango)	90,13 ± 20,67 (35,6-142)	85,86 ± 20,87 (41-139)	0,244
Pacientes con obstrucción pulmonar (VEMS<80%) (%)	29,69	41,86	0,141

Leyenda: \* Volumen espirado máximo en el primer segundo

Tabla 4: parámetros respiratorios

## 3 Estado nutricional y vitaminas liposolubles A y E

Los pacientes de la cohorte 2 tenían valores de IMC más altos, así como una menor proporción de pacientes en riesgo de desnutrición que los de la cohorte 1 (tabla 5).

VARIABLE	COHORTE 1	COHORTE 2	p
Peso (kg) Media ± DS (rango)	29,25 ± 15,56 (3,10-75)	26,97±16,81 (3,2-74)	0,309
Talla (cm) Media ± DS (rango)	125,72 ± 29,50(50-179,50)	119,09 ± 31,14 (50-177,7)	0,116
IMC (DE) Media ± DS (rango)	-0,29 ± 0,82 (-2,38-2,58)	0,10 ± 1,02 (-1,90-3,30)	0,004
Colesterol (mg/dL) Media ± DS (rango)	126,35 ± 26,91 (50-230)	125,26 ± 28,40 (60-192)	0,781
<b>Estado nutricional</b>			
% desnutridos	3,25	4,26	0,741
% riesgo desnutrición	70,18	55,32	0,048
% normonutridos	22,09	31,91	0,169
% sobrepeso/obesidad	3,90	8,51	0,203

Tabla 5: Estatus nutricional. Comparativa ambas cohortes.

En cuanto al análisis del estatus nutricional de las vitamina A y E, se analizaron por un lado los niveles en sangre (tabla 6) y por otro el porcentaje de pacientes que presentaban déficit vitamínico. No se objetivaron diferencias significativas entre las cohortes: el 25% de los pacientes de la cohorte 1 presentaban déficit de vitamina A frente a un 26% en la cohorte 2 ( $p=0,805$ ) y en cuanto al déficit de vitamina E (a través del ratio vitamina E/colesterol) el 20% de los pacientes de la cohorte 1 lo presentaban frente a un 17% en la cohorte 2 ( $p= 0,578$ ) .

VARIABLE	COHORTE 1	COHORTE 2	p
<b>Niveles Vitamina A (mcg/dL)</b> <b>Media <math>\pm</math> DS (rango)</b>	39,15 $\pm$ 14,02 (14-95)	38,44 $\pm$ 15,17 (11,3-88)	0,727
<b>Niveles Vitamina E (mcg/dL)</b> <b>Media <math>\pm</math> DS (rango)</b>	967,28 $\pm$ 347,17 (120-2111,9)	952,57 $\pm$ 437,61 (124-2038)	0,798
<b>Ratio VitE/colesterol (mg/g)</b> <b>Media <math>\pm</math> DS (rango)</b>	7,59 $\pm$ 2,48 (0,08-18,75)	7,61 $\pm$ 2,96 (0,91-14,84)	0,973

Tabla 6: niveles de vitaminas A y E

#### 4 Dosis y niveles de vitamina D

Los pacientes de la cohorte 1 recibieron dosis más bajas de vitamina D (1084 Vs 1509 UI/día) y tenían niveles más bajos de 25 OH vitamina D (ng/ml): 27,37 Vs 30,56 (figuras 6 y 7).

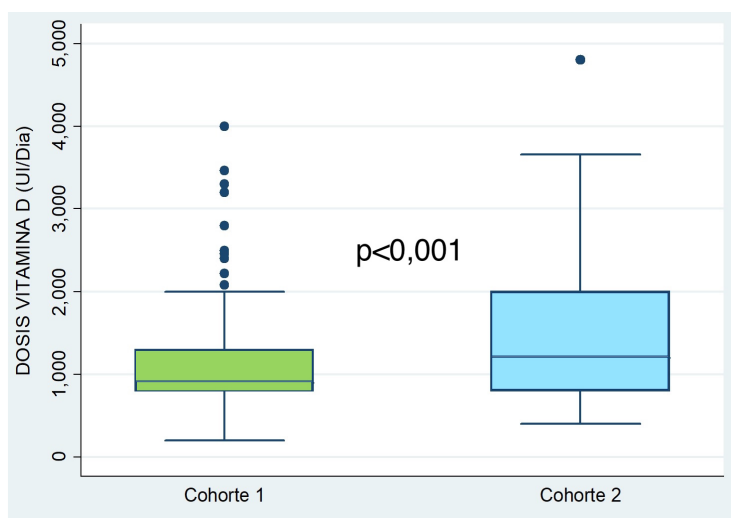


Figura 6: dosis de vitamina D recibida en ambas cohortes

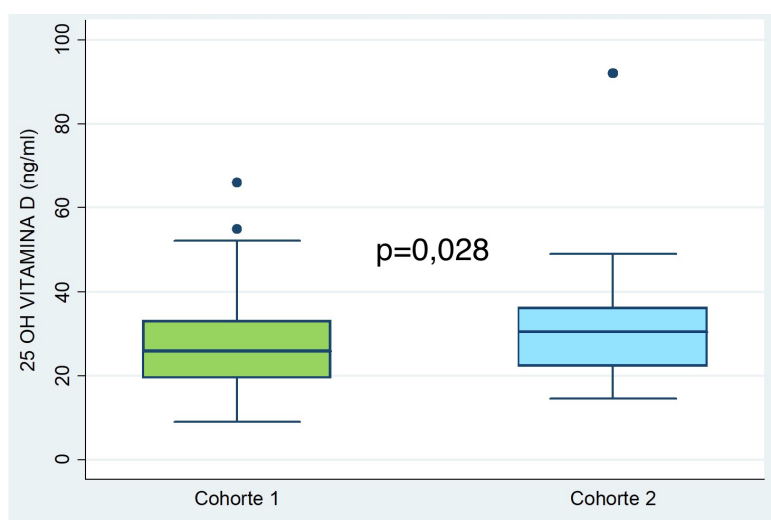


Figura 7: niveles de vitamina D en ambas cohortes

También se observó en la cohorte 1 , una mayor proporción de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D (<math>< 30\text{ng/mL}</math>) 65% vs 48% ( $p=0,011$ ). Al analizar la proporción de pacientes con deficiencia de vitamina D (niveles <math>< 20\text{ ng/mL}</math>), aunque se observaron diferencias, éstas no fueron estadísticamente significativas: 25% vs 15% ( $p=0,099$ ).

Ajustando por factores de confusión como el diagnóstico mediante cribado, edad, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, determinación analítica en invierno e

IMC, los pacientes de la cohorte 1 tenían un mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D comparado con los de la cohorte 2 (OR 2,2) (Tabla 7).

Variable	OR	IC 95%	P
<b>Cohorte 1</b>	2,23	1,09-4,57	0,028
<b>Edad (Años)</b>	0,97	0,91-1,03	0,330
<b>Diagnóstico por cribado</b>	1,45	0,73-2,87	0,288
<b>Índice de masa corporal (DS)</b>	0,94	0,68-1,30	0,712
<b>Aislamiento <i>Pseudomonas</i></b>	1,13	0,52-2,44	0,757
<b>Determinación en invierno</b>	0,84	0,48-1,47	0,539

*Regresión logística. Variable dependiente insuficiencia de vitamina D (25 OH vitamina D <30ng/mL)*

Tabla 7: Riesgo de insuficiencia de vitamina D en pacientes de la cohorte 1 ajustando por factores de confusión

Por otra parte, ajustando por los mismos factores de confusión: el diagnóstico mediante cribado, edad, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, determinación analítica en invierno e IMC; los pacientes de la cohorte 1 tenían un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D comparado con los de la cohorte 2 aunque en este caso no se alcanzó la significación estadística (Tabla 8).

Variable	OR	IC 95%	p
<b>Cohorte 1</b>	1,96	0,74-5,22	0,176
<b>Edad (Años)</b>	0,94	0,87-1,01	0,091
<b>Diagnóstico por cribado</b>	0,91	0,40-2,06	0,814
<b>Índice de masa corporal (DS)</b>	1,17	0,79-1,74	0,432
<b>Aislamiento <i>Pseudomonas</i></b>	1,05	0,44-2,53	0,907
<b>Determinación en invierno</b>	0,61	0,32-1,17	0,138

*Regresión logística. Variable dependiente deficiencia de vitamina D (25 OH vitamina D <20ng/mL)*

Tabla 8: Riesgo de deficiencia de vitamina D en pacientes de la cohorte 1 ajustando por factores de confusión



## ESTUDIO EXPERIMENTAL

### 1. Descripción general de la muestra

Se reclutaron 102 pacientes, de los que 71 fueron seleccionados para el estudio. Uno de ellos no fue incluido por no recogerse datos suficientes y 30 por ser suficientes pancreáticos. De éstos se aplicó el protocolo a los 34 (48%) que presentaban en la visita inicial niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng/mL). Se produjeron dos pérdidas durante el seguimiento y otros dos presentaron niveles de 25 OH vitamina D por encima de 100 ng/ml a los 3 meses, por lo que fueron retirados del estudio por riesgo de toxicidad. Finalmente se realizó el estudio con los 30 pacientes restantes (figura 8).

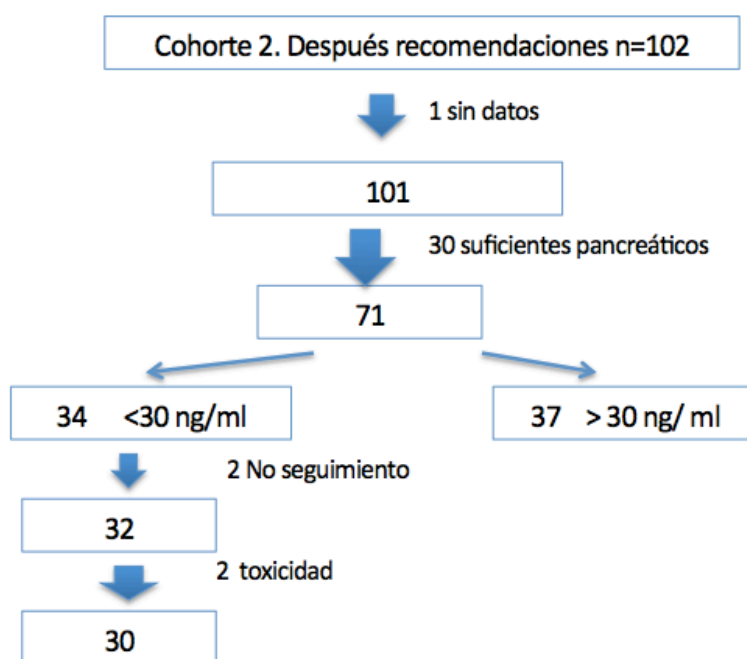


Figura 8: diagrama de flujo pacientes estudio experimental

De los pacientes retirados por toxicidad, el sujeto 1 tenía 10,4 años, era portador en homocigosis para la mutación DF508, recibía 600 UI/día de vitamina D y se incrementó la dosis a 1000 UI/día. Se observó un ascenso de los niveles de 25 OH vitamina D a los 3 meses de 27,2 ng/mL a 122 ng/mL. El sujeto 2, tenía 16,3 años, era

portador en heterocigosis para DF508, recibía 1966 UI/día de vitamina D y se incrementó la dosis a 2785 UI/día. A los 3 meses, los niveles de 25 OH vitamina D ascendieron de 17,3 ng/mL a 159,7 ng/mL. Tras la retirada del estudio, los niveles descendieron: al año, el sujeto 1 presentaba unos niveles de 25 OH vitamina D de 18,8 ng/mL y el sujeto 2 de 44 ng/mL. No hubo repercusión clínica en ningún momento. El resto de parámetros del metabolismo fosfo-cálcico quedan reflejados en la tabla 9.

	Ca V0 (ng/mL)	Ca v1 (ng/mL)	P V0 (ng/mL)	P V1 (ng/mL)	PTH V0 (pg/mL)	PTH V1 (pg/mL)	FA V0 (U/L)	FA V1 (U/L)
<b>Sujeto 1</b>	10,2	9,6	4,1	4,8	41	27	187	227
<b>Sujeto 2</b>	9,5	9,9	4,1	4,7	127	39	72	80

*Leyenda: Ca:calcio; P:fósforo; PTH: parathormona; FA: fosfatasa alcalina*

Tabla 9: parámetros analíticos de los pacientes que alcanzaron niveles en riesgo de toxicidad (>100 ng/mL) de 25 OH vitamina D. Comparativo V0 y V1.

El 50% de los pacientes eran varones, con una mediana de edad de 9,05 años (Rango Intercuartílico (RI): 3,76-15,62). Ningún paciente recibía tratamiento con moduladores de CFTR. El resto de características basales de la muestra quedan reflejadas en la tabla 10 (a y b).

VARIABLES	Porcentaje
Edad	
%<2 años	13%
%2-10 años	37%
%>10 años	50%
Diagnóstico <i>Screening</i>	45%
Desnutrición (<18,5kg/m <sup>2</sup> )	8%
Obstrucción pulmonar (VEMS* <80%)	62%
Colonización <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19%
Colonización MARSA**	12%

Leyenda: \* Volumen espirado máximo en el primer segundo  
 \*\* *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

Tabla 10 (a): Situación basal (V0) de la muestra (variables cualitativas)

VARIABLES	Media $\pm$ DS	Mínimo-máximo
VEMS <sup>1</sup> (%)	75,56 $\pm$ 19,02	40-107
FEV25-75 <sup>2</sup> (%)	57,64 $\pm$ 28,49	20-116
CV <sup>3</sup> (%)	80,09 $\pm$ 21,16	33-111
IMC <sup>4</sup> (DE)	0,03 $\pm$ 0,89	-1,90 - 1,50

Leyenda: <sup>1</sup> Volumen espirado máximo en el primer segundo  
<sup>2</sup> Velocidad máxima de flujo mesoespiratorio  
<sup>3</sup> Capacidad vital  
<sup>4</sup> Índice de masa corporal

Tabla 10 (b): situación basal (V0) de la muestra (variables cuantitativas)

## 2. Evaluación de la respuesta 12 meses después de la intervención

### 2.1 Dosis de vitamina D

En la siguiente tabla se reflejan las dosis de vitamina D que recibieron los pacientes en las distintas visitas apreciándose un incremento progresivo de la misma (tabla 11). Si comparamos la dosis recibida en la visita inicial (V0) con la de la visita final, tras 12 meses (V4) se objetiva un incremento significativo de la misma (Figura 9).

Visita	Media	DS	Mínimo-máximo	p (respecto a V0)
V0	1837	949	400-4800 (UI/día)	
V1	2961	1657	400-7900 (UI/día)	<0,001
V2	3035	1604	1000-7900 (UI/día)	<0,001
V3	3059	1898	1000-8900 (UI/día)	<0,001
V4	3165	2033	1000-8900 (UI/día)	<0,001

Tabla 11: dosis de vitamina D (UI/Día) recibidas en las diferentes visitas

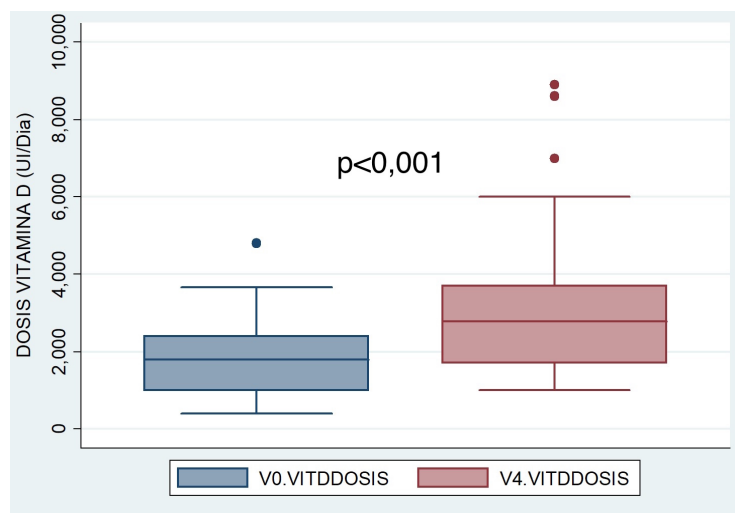


Figura 9: Dosis de vitamina D. Comparativa V0 Vs V4

## 2.2 Niveles de 25 OH vitamina D

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

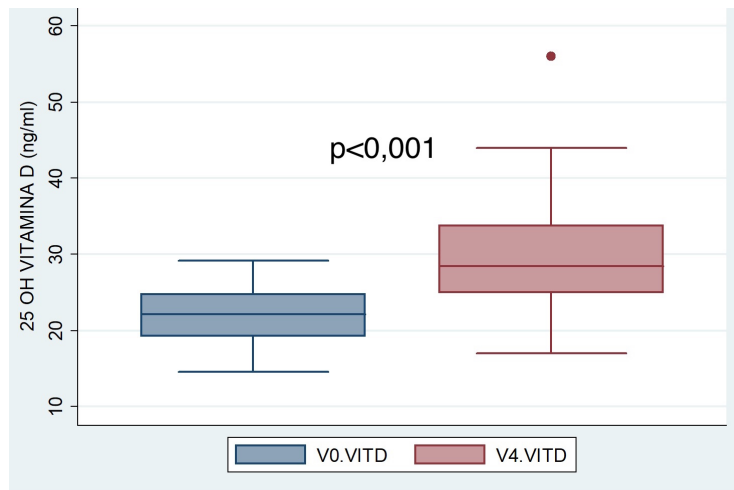


Figura 10 : niveles de 25 OH vitamina D. Comparativa V0 Vs V4

Se observó una correlación positiva entre el incremento de la dosis recibida de vitamina D (entre la visita inicial y los 12 meses seguimiento) con los incrementos de los niveles de calcidiol entre ambas visitas (Coeficiente de correlación de Pearson: 0,37,  $p=0,045$ ) (figura 11).

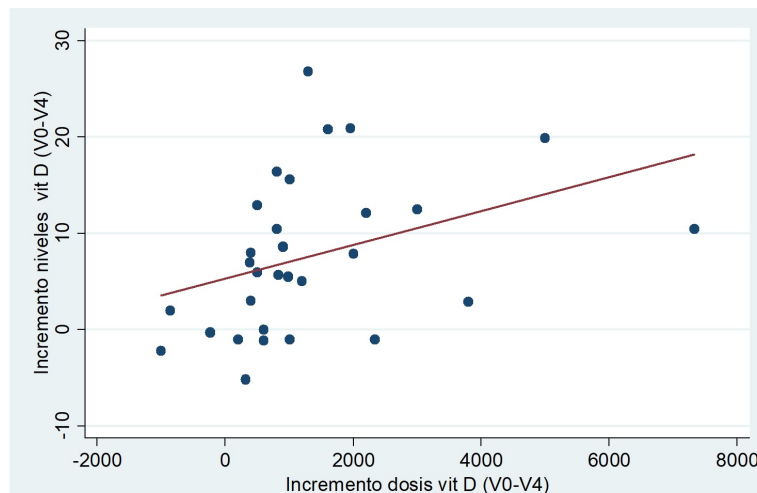


Figura 11: correlación entre incremento de dosis de vitamina D e incremento de niveles de 25 OH Vitamina D

Tras la aplicación del protocolo, se logró reducir el porcentaje de pacientes con niveles deficientes ( $<20\text{ng/mL}$ ) del 30% al 13% y el porcentaje de pacientes insuficientes ( $<30\text{ ng/mL}$ ) 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) (figura 12).

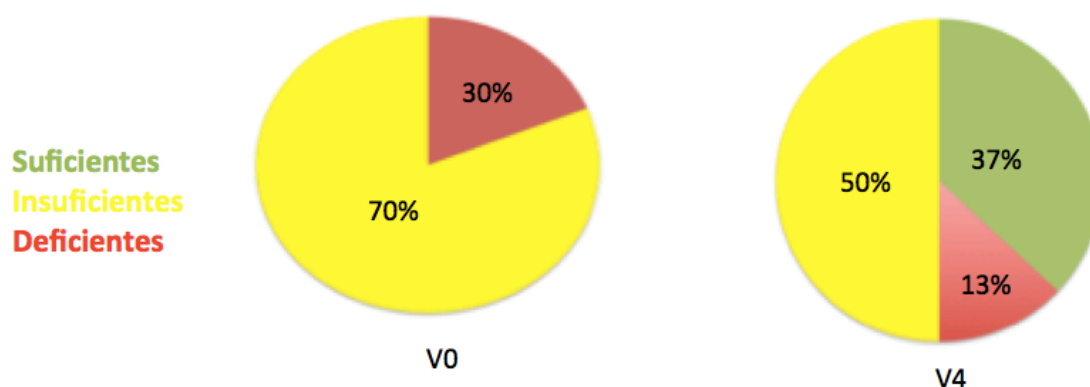


Figura 12: Porcentaje de pacientes con niveles suficientes, insuficientes y deficientes de calcidiol en V0 y V4

Se realizó un análisis estratificado según el estatus de la vitamina D al inicio del estudio y se objetivó un incremento de la dosis recibida y de los niveles de 25 OH vitamina D tras un año de seguimiento. Los pacientes con niveles insuficientes (20-30 ng/mL) pasaron de una mediana de dosis recibida de 1800 (RI: 1000-2000) UI/día a 2600 (RI: 1700-3000) UI/día (figura 13) y en cuanto a los niveles de 25 OH vitamina D, pasaron de una mediana de 23,4 ng/mL (RI:22-25,8) a 29 ng/mL (RI: 25-38,4) (figura 14).

A su vez, los pacientes con niveles deficientes al inicio del estudio (<20ng/mL) pasaron de una mediana de dosis recibida de 1880 UI/día (RI: 1600-2400) a 3600 UI/día (RI: 2380-6000) (figura 13) y sus niveles de 25 OH vitamina D pasaron de una mediana de 18,8 ng/mL (IQR: 18-19) a 26,7 ng/mL (RI: 18-29) (figura 14).

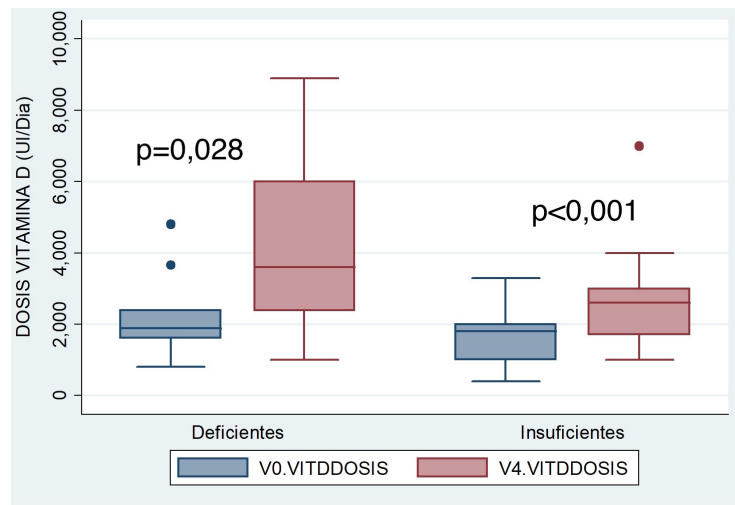


Figura 13: dosis recibida al inicio del estudio (V0) y tras 12 meses de seguimiento (V4)

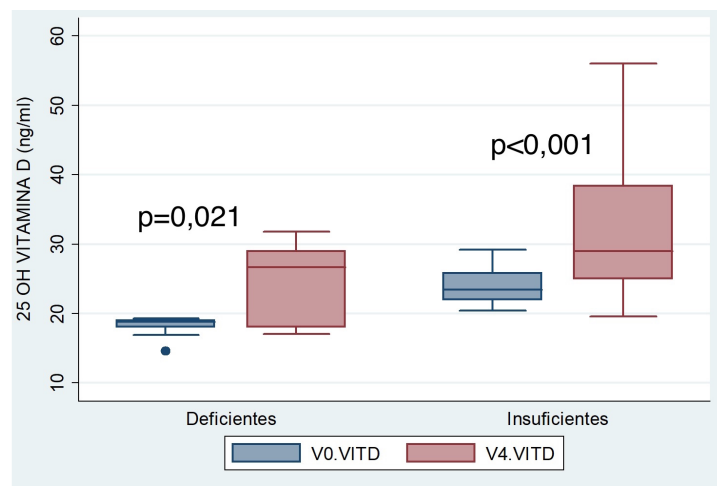


Figura 14: niveles de 25 OH vitamina D al inicio del estudio (V0) y tras 12 meses de seguimiento (V4)

Tras un año de seguimiento, 16 de los 30 pacientes (53%) mejoraron el estatus nutricional de la vitamina D: 5 pacientes pasaron de niveles deficientes (< 20mg/mL) a insuficientes (20-30 ng/mL), 1 de niveles deficientes a suficientes (>30 ng/ml) y 10 de insuficientes a suficientes. Se construyó un modelo de regresión logística con análisis multivariante mediante inclusión por pasos con el objetivo de conocer qué factores al inicio del estudio se relacionaban con la eficacia de la intervención. Tener niveles

insuficientes de vitamina D y recibir dosis más bajas de vitamina D al inicio fueron los factores que se relacionaron con alcanzar niveles suficientes de vitamina D tras doce meses de seguimiento (Tabla 12).

Variable	Coefficiente B	IC 95%	p
<b>Estatus vitamínico insuficiente (20-30 ng/mL)</b>	3,3	0,2-6,4	0,037
<b>Dosis vitamina D en V0</b>	-0,1	-0,2-0	0,031

Tabla 12: Factores al inicio del estudio que se relacionaron con alcanzar niveles suficientes de vitamina D tras 12 meses de seguimiento

### 2.3 Estatus nutricional , función pancreática y vitaminas A y E:

En cuanto al estatus nutricional analizado a través del IMC, no se encontraron diferencias significativas tras la aplicación del protocolo en estudio. Tampoco se detectaron diferencias en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos ni zinc (tabla 13).

A diferencia de la vitamina D, no observamos diferencias en los niveles del resto de vitaminas liposolubles tras un año de seguimiento. Respecto a la función pancreática exocrina, tras un año de seguimiento, 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 13).



Variable	V0	V4	P
Niveles de Vitamina A ( $\mu\text{g/dL}$ ) Media IC 95%	40,13 (33,83-46,44)	41,90 (36,85-46,44)	0,459
Niveles de Vitamina E ( $\mu\text{g/mL}$ ) Media IC 95%	976,96 (817,41-1136,51)	1019,54 (866,36-1172,72)	0,623
Ratio vitamina E/colesterol (mg/g) Media IC 95%	7,78 (6,58-8,97)	8,50 (7,05-9,95)	0,323
IMC (DE) Media IC 95%	0,03 (-0,37-0,46)	-0,09 (-0,48-0,30)	0,292
Grasa en heces (g/24 horas) Media IC 95%	7,13 (5,23-9,02)	6,68 (5,24-8,12)	0,665
Enzimas pancreáticas (Unidades lipasa/día) Media IC 95%	122288 (93563-151013)	120475 (95086 - 145864)	0,874
Colesterol (mg/dL) Media IC 95%	129,57 (117,18-141,96)	125,92 (116,21-135,65)	0,288
Triglicéridos (mg/dL) Media IC 95%	87,22 (72,91-101,53)	87,22 (72,37-102,08)	1
Zinc (mcg/mL) Media IC 95%	97,48 (84,92-110,03)	97,86 (86,87-108,85)	0,909

Tabla 13: Estatus nutricional y función pancreática. Comparación V0 Vs V4

No se observó una correlación entre el incremento de los niveles de vitamina D (entre la visita inicial y tras 12 meses seguimiento) con los incrementos de las demás vitaminas liposolubles entre dichas visitas ni con el IMC (tabla 14).

Variable	Coefficiente Pearson	p
$\Delta$ Niveles Vitamina A	-0,03	0,883
$\Delta$ Niveles Vitamina E	0,13	0,515
$\Delta$ IMC	-0,31	0,178

Tabla 14: Correlación entre incremento de niveles de 25OH vitamina D con los incrementos en el IMC , vitaminas A y E tras 12 meses de seguimiento

Al realizar el análisis estratificando a los pacientes según estatus vitamínico al inicio del estudio tampoco se objetivaron diferencias significativas, aunque si se observó un descenso de los niveles de colesterol en los pacientes con niveles deficientes de vitamina D al inicio del estudio (tabla 15).

	Insuficientes (20- 30 ng/mL)			Deficientes (< 20ng/mL)		
	V0	V4	p	V0	V4	p
<b>Vit A * (µg/dL)</b> <b>Mediana (RI)</b>	36,4 (30-54)	41,4(29-50)	0,679	38(30-47)	42,5(39,2-51)	0,207
<b>Vit E ** (µg/mL)</b> <b>Mediana (RI)</b>	1025(779-1277)	966(791-1277)	0,420	831(636-1216)	841(779-1196)	0,263
<b>VitE/col*** (mg/g)</b> <b>Mediana (RI)</b>	87,4(6,4-8,9)	7,5(6,2-11,3)	0,906	7,6(7,2-8,6)	7(6,2-12)	0,128
<b>IMC (DE)</b> <b>Mediana (RI)</b>	-0,1(-0,2-0,6)	0,1(-0,6-0,3)	0,039	-0,3(-1-0,65)	0,2(0,1-1,3)	0,066
<b>Colesterol (mg/dL)</b> <b>Mediana (RI)</b>	127(108-146)	131(104,5-143,5)	0,955	130(109-155)	118(109,5-139)	0,069
<b>Triglicéridos(mg/dL)</b> <b>Mediana (RI)</b>	71(56-95)	73(55-122)	0,588	86(69-109)	73(65-103)	0,107
<b>Zinc (mcg/mL)</b> <b>Mediana (RI)</b>	96,5(75-117)	95(78-120)	0,495	98(74-119)	97(68-115)	0,463

*Leyenda: \* Niveles de vitamina A*  
*\*\* Niveles de vitamina E*  
*\*\*\* Ratio vitamina E/colesterol*

Tabla 15: Estatus nutricional y función pancreática estratificados por el estatus de la vitamina D al inicio del estudio. Comparación V0 Vs V4

## 2.4 Función pulmonar:

Se analizó la función pulmonar de los pacientes sin encontrar diferencias significativas a lo largo del seguimiento (tabla 16, figura 15).

Variable	V0	V4	p
<b>VEMS*</b> (%)Media IC 95%	74,2 (65,6-82,9)	76,2 (66,6-85,8)	0,303
<b>FEV<sub>25-75</sub>**</b> (%)Media IC 95%	61 (40,2-81,8)	60,4 (40,9-80,4)	0,902
<b>CV***</b> (%)Media IC 95%	79,3 (69-89,6)	83,8 (73,1-94,4)	0,214

*Leyenda:* \* Volumen espirado máximo en el primer segundo  
 \*\* Velocidad máxima de flujo mesoespiratorio  
 \*\*\* Capacidad vital

Tabla 16: Función pulmonar. Comparación V0 Vs V4

No se observó una correlación entre el incremento de los niveles de vitamina D (entre la visita inicial y tras 12 meses seguimiento) con las variables analizadas de función pulmonar (tabla 17).

Variable	Coefficiente Pearson	p
<b>ΔVEMS*</b>	-0,26	0,259
<b>ΔFEV<sub>25-75</sub>**</b>	0,16	0,629
<b>ΔCV***</b>	-0,14	0,572

*Leyenda:* \* Volumen espirado máximo en el primer segundo  
 \*\* Velocidad máxima de flujo mesoespiratorio  
 \*\*\* Capacidad vital

Tabla 17: Correlación entre incremento de niveles de 25OH vitamina y función pulmonar tras 12 meses de seguimiento

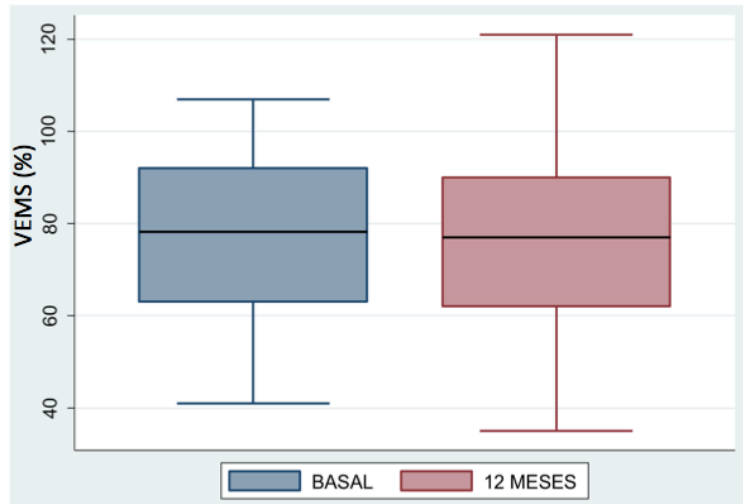


Figura 15: Comparación de VEMS al inicio y tras 12 meses de seguimiento

Al estratificar los pacientes por estatus vitamínico al inicio del estudio tampoco se encuentran diferencias en la función pulmonar de los pacientes tras un año de seguimiento (tabla 18).

Variable	Insuficientes (20 - 30 ng/mL)			Deficientes (< 20ng/mL)		
	V0	V4	p	V0	V4	p
<b>VEMS* (%)</b>	78(51-91)	78(62-99,9)	0,575	77,8(61,5-91)	73,7(64,7-92,7)	0,499
<b>Mediana (RI)</b>						
<b>FEV<sub>25-75</sub>** (%)</b>	53(31-70)	64(21-64,5)	0,799	60(52-65)	64,7(39,5-90,2)	0,853
<b>Mediana (RI)</b>						
<b>CV*** (%)</b>	82(69-98,5)	81,5(62-108)	0,937	80,5(63-96,5)	83(64,2-104)	0,107
<b>Mediana (RI)</b>						

Leyenda: \* Volumen espirado máximo en el primer segundo

\*\* Velocidad máxima de flujo mesoespiratorio

\*\*\* Capacidad vital

Tabla 18: Función pulmonar estratificada por estatus vitamina D al inicio del estudio. Comparación V0 Vs V4

## 2.5 Metabolismo fosfocálcico:

Tras la intervención, se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles de fosfatasa alcalina y de calcio. El descenso de los valores de calcio, aunque estadísticamente significativo, fue clínicamente poco relevante y apareció principalmente en el subgrupo de pacientes con niveles de calcidiol insuficientes (20-30 ng/ml) antes de la intervención (tabla 19 y 20).

Variable	V0	V4	p
<b>Calcio (ng/mL)</b>	10 (9,7-10,2)	9,6 (9,5-9,8)	0,008
<b>Media IC 95%</b>			
<b>Fósforo (ng/mL)</b>	4,6 (4,4-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,490
<b>Media IC 95%</b>			
<b>Fosfatasa alcalina (U/L)</b>	270 (230-309)	225 (187-262)	0,007
<b>Media IC 95%</b>			
<b>PTH (pg/mL)</b>	46 (34-57)	40 (32- 48)	0,199
<b>Media IC 95%</b>			

Tabla 19: Metabolismo fosfocálcico. Comparación V0 Vs V4

Variable	Insuficientes (<20-30 ng/mL)			Deficientes (< 20ng/mL)		
	V0	V4	p	V0	V4	p
<b>Calcio (ng/mL) Mediana (RI)</b>	10(9,7-10,3)	9,6(9,3-9,9)	0,036	9,8(9,4-10)	9,8(9,2-9,9)	0,276
<b>Fósforo (ng/mL) Mediana (RI)</b>	4,5 (4,4-4,9)	4,7(4,3-4,8)	0,618	4,8(4,5-5,2)	4,3(3,8-4,8)	0,116
<b>FA* (U/L) Mediana (RI)</b>	263(224-322)	231,5(190-317)	0,023	236,5(208-296)	159(109-180)	0,249
<b>PTH** (pg/ml) Mediana (RI)</b>	37(32-55)	36(29-46)	0,127	53(31-76)	49(39-56)	0,578

Leyenda: \* Fosfatasa alcalina

\*\* Parathormona

Tabla 20: Metabolismo fosfocálcico estratificado por el estatus de la vitamina D al inicio del estudio. Comparación V0 Vs V4

No se observó una correlación entre el incremento de los niveles de vitamina D (entre la visita inicial y tras 12 meses seguimiento) y las variables del metabolismo fosfocálcico (tabla 21). Al estratificar el análisis por edades, se objetivó una correlación inversa entre el incremento de niveles de 25 OH vitamina D y el incremento de los niveles de PTH en los pacientes mayores de 10 años (figura 16, tabla 22).

Variable	Coefficiente Pearson	p
<b>ΔCalcio</b>	-0,04	0,859
<b>ΔFósforo</b>	0,15	0,505
<b>ΔFA*</b>	-0,06	0,778
<b>ΔPTH**</b>	-0,35	0,108

Leyenda: \* Fosfatasa alcalina

\*\* Parathormona

Tabla 21: Correlación entre incremento de niveles de 25OH vitamina D y variables metabolismo fosfocálcico tras 12 meses de seguimiento.

	Coeficiente Pearson	p
<b>&lt; 2 años</b>	-1	0,083
<b>2-10 años</b>	-0,2	0,651
<b>&gt;10 años</b>	-0,7	0,030

Tabla 22: Correlación entre incremento de niveles de 25OH vitamina D y PTH por rangos de edad tras 12 meses de seguimiento.

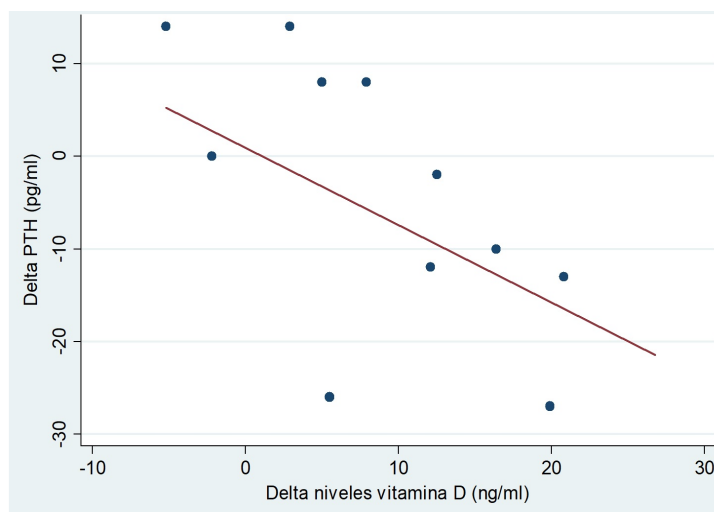


Figura 16: Correlación entre incremento de niveles de vitamina D y PTH en > 10 años tras 12 meses de seguimiento

## DISCUSIÓN

### 1. EFICACIA DE LAS NUEVAS RECOMENDACIONES SOBRE SUPLEMENTACIÓN HABITUAL CON VITAMINA D EN FIBROSIS QUÍSTICA

La deficiencia de vitamina D es frecuente en los pacientes con Fibrosis Quística. Las cifras varían de unos estudios a otros, llegando a reportarse series con un 80-90% de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D<sup>19</sup>. Las diferencias en los datos se deben a distintos factores como la edad, el tipo de suplementación utilizada, la adherencia terapéutica, función pancreática exocrina y sobre todo, el tipo de determinación o el punto de corte de calcidiol utilizado para su definición<sup>14,15,38</sup>.

La magnitud de este problema llevó a la Fundación Americana de Fibrosis Quística<sup>14</sup> en el año 2012 y más recientemente a la Sociedad Europea de Fibrosis Quística<sup>29</sup> en el año 2016 a publicar sendos documentos de consenso sobre el manejo nutricional de la vitamina D en estos pacientes. Dentro de las principales recomendaciones, se incide en la importancia de la suplementación con vitamina D3 en lugar de vitamina D2 (mejores resultados con un mayor impacto sobre los niveles séricos y efectos más prolongados en el tiempo), la monitorización de los niveles séricos durante los meses de invierno, la optimización de la función pancreática exocrina y la importancia de la adherencia al tratamiento. Sin embargo, una de las principales novedades estaba relacionada con la revisión al alza de la recomendaciones sobre suplementación habitual en estos pacientes pasando de 400-800 a 400-2000 UI/día según la edad.

En la primera parte de este trabajo se analizó el impacto de la implementación de estas guías en el estatus de la vitamina D mediante un estudio de cohortes retrospectivo. Se compararon los niveles de calcidiol de un grupo de pacientes insuficientes pancreáticos reclutados prospectivamente tras la publicación de las recomendaciones (cohorte 2) con los niveles de una cohorte reclutada antes de la implementación de dichas recomendaciones (cohorte 1).

Como era de esperar, los pacientes de la cohorte 1 recibían dosis mas bajas de vitamina D que los de la cohorte 2: 1084 UI/día frente a 1509 UI/día de media. Si



analizamos la suplementación de vitamina D podemos ver cómo, efectivamente, ha ido variando con los años: el estudio de Stephenson et al <sup>39</sup> realizado entre 1998 y 2005 analizó a 360 pacientes adultos con FQ y la dosis recibida de vitamina D fue entre 400 y 800 UI/día (en función de si eran suficientes o insuficientes pancreáticos respectivamente). En 2011, Pincikova et al <sup>40</sup> realizaron un análisis descriptivo en el que participaron varios países escandinavos, con una muestra de 896 pacientes con FQ pediátricos y adultos. La media de dosis recibida por los pacientes fue de 680 UI/día. Previamente a la publicación de las actuales guías, entre 2008 y 2010, Brodlie et al <sup>41</sup> ya analizaron el impacto de incrementar la suplementación de vitamina D de 800 UI/día a 3800 UI/día u 800UI/día + 20000 UI/semana (es decir se aumentó la dosis recibida en un 475%). En el estudio de Timmers et al <sup>42</sup>, entre 2012 y 2016, realizado en pacientes pediátricos, éstos recibían también dosis mayores, entre 400-2000 UI/día, con una media recibida al día de 600 UI, por debajo de lo alcanzado en nuestros pacientes.

Respecto a los niveles de vitamina D, observamos como este incremento de dosis se relacionaba con un aumento de los niveles de calcidiol de tal forma que los pacientes de la cohorte 1 tenían niveles medios de 27,37 ug/mL mientras que los de la cohorte 2 presentaban ya niveles en rango de suficiencia vitamínica de 30,56 ng/mL de media.

El estatus vitamínico de los pacientes del presente estudio mejoró significativamente de manera que en la cohorte 1 un 65% de los pacientes presentaba niveles insuficientes, por debajo de 30 ng/mL y sin embargo en la cohorte 2, con las nuevas recomendaciones, ese porcentaje descendía significativamente a un 48% de los casos. Teniendo en cuenta los datos de deficiencia vitamínica, el 25 % de los pacientes de la cohorte 1 tenían niveles por debajo de 20 ng/mL frente a un 15% de los pacientes de la cohorte 2.

Al comparar con el estudio de Stephenson et al <sup>39</sup> solo un 12% alcanzaban niveles suficientes (por encima de 30 ng/mL) mientras que en el estudio de Timmers <sup>42</sup> un 40 % de pacientes presentaba niveles deficientes (<20ng/mL), 38,4% insuficientes (20-30 ng/mL) y 21,6 % suficientes (>30ng/mL). En el estudio de Brodlie et al <sup>41</sup>, en el

que la dosis recibida aumentaba un 475%, se consiguió un incremento de los niveles medios de 25 OH vitamina D a 30 ng/mL pero un 49% de los pacientes presentaban aún niveles insuficientes, por debajo de 30 ng/mL.

En este trabajo los pacientes de ambas cohortes estaban correctamente pareados, destacando únicamente que los de la cohorte 2 habían sido diagnosticados mediante cribado neonatal en un porcentaje más alto. El diagnóstico mediante cribado (más frecuente en la cohorte 2) puede mejorar el estatus nutricional de la vitamina D debido a la suplementación precoz desde etapas tempranas de la vida. En distintos estudios en los que se comparó pacientes antes y después de la implantación del “*screening*” neonatal se demostró una mejoría del estatus nutricional, función pulmonar, descenso de exacerbaciones pulmonares y mayor supervivencia <sup>43,44</sup> así como menor déficit de vitaminas liposolubles ( A, E y D).

Al analizar el estatus nutricional de nuestros pacientes, se detectó IMC mayores en los pacientes de la cohorte 2. El diagnóstico mediante cribado, junto con la intensificación del manejo nutricional en los últimos años mediante dietas hipercalóricas y suplementos nutricionales, la optimización del tratamiento de reemplazo de enzimas pancreáticas desde edades tempranas y el aumento del sedentarismo podrían justificar este hallazgo <sup>45,46</sup>.

Sin embargo, el sobrepeso y la obesidad se consideran factores de riesgo de deficiencia de vitamina D en la población general <sup>47</sup>. Esto se cree que es debido a la mayor activación de la 1  $\alpha$  hidroxilasa en las células del tejido adiposo de manera que existe un “secuestro” de colecalciferol en el tejido graso <sup>48</sup>. Por otro lado, niveles bajos de vitamina D producen un incremento de los niveles de PTH que a su vez hace que aumente el calcio dentro de los adipocitos y como consecuencia aumente la lipogénesis <sup>49</sup>. En el momento actual hay pocos estudios que analicen esta circunstancia en la FQ aunque sus resultados parece que van en la misma línea: Timmers et al <sup>42</sup> en un estudio longitudinal, retrospectivo, con 190 pacientes pediátricos con FQ e insuficientes pancreáticos donde se analizó el estatus vitamínico, nutricional y función pulmonar objetivaron una relación inversa entre los niveles de 25 OH vitamina D y el peso. Por su parte, González et al <sup>50</sup> en un estudio multicéntrico,

descriptivo y transversal donde participaron 451 pacientes con FQ adultos y pediátricos analizaron la posible relación entre sobrepeso u obesidad y estatus vitamínico y también objetivaron que dichos pacientes presentaban niveles más bajos de 25 OH vitamina D.

Independiente de la diferencias entre ambas cohortes, para dar validez a los resultados se decidió ajustar por los factores de confusión comentados previamente, como el diagnóstico mediante cribado y el estado nutricional (mediante el índice de masa corporal), así como por otros factores descritos en la literatura que pueden modificar los niveles de calcidiol como son la edad, ya que la adherencia terapéutica suele ser menor en pacientes de más edad <sup>51</sup>, la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* ya que hay estudios que sugieren que los pacientes colonizados crónicamente por este germen tienen niveles más bajos de calcidiol <sup>25</sup> y la estación del año donde se realizó la determinación. Tras dicho ajuste objetivamos que los pacientes de la cohorte 1 presentaban el doble de riesgo de presentar insuficiencia de vitamina D que los pacientes de la cohorte 2.

Por tanto, los resultados del presente estudio sugieren que el aumento de la dosis habitual de vitamina D en los pacientes con Fibrosis Quística según las nuevas recomendaciones mejora el estatus nutricional de la vitamina D pero a pesar de ello un porcentaje no desdeñable de pacientes (48%) aún presentan niveles insuficientes (por debajo de 30 ng/mL).

En cuanto al estado nutricional, se observó como la prevalencia de riesgo de desnutrición era menor en los pacientes de la cohorte 2. Estos datos se correlacionan con los publicados por varios registros internacionales como el americano <sup>52</sup> donde se observa una mejoría progresiva del estado nutricional de los pacientes con el paso de los años y un descenso del número de pacientes desnutridos. Concretamente la media de IMC de los pacientes del registro americano es similar a la de la población general. Esta circunstancia podría explicarse por el cambio en el manejo nutricional en unidades específicas de estos pacientes en los últimos años, la aparición de nuevos tratamientos moduladores de CFTR o el inicio de seguimiento precoz gracias a la implantación del “screening” neonatal.

Las principales limitaciones metodológicas de esta parte del proyecto vienen marcadas por la recogida de una serie de datos (cohorte 1) de forma retrospectiva, lo que pudiera disminuir la exactitud de los mismos, así como el probable sesgo de selección debido a la diferente predisposición a participar en el estudio de las dos cohortes. En la cohorte 2 los pacientes se reclutaron prospectivamente para participar en un estudio experimental, por lo que es plausible pensar que son pacientes más “motivados” o en su defecto más cumplidores que los de la cohorte 1 que se reclutaron retrospectivamente a través de la recogida de datos de historias clínicas.

A pesar de estas suposiciones es importante destacar que el seguimiento habitual de estos pacientes es muy estrecho y se realiza en unidades acreditadas de Fibrosis Quística, por lo que los datos retrospectivos se extraen de una fuente fiable. Por otra parte, ambas cohortes de pacientes estaban correctamente pareadas respecto a varios factores que pueden modificar los niveles de calcidiol (edad, genética o estación del año en el que se determinaron los niveles) y se realizaron análisis de regresión incluyendo factores de confusión. En cuanto a la adherencia terapéutica hay que tener en cuenta que los pacientes con Fibrosis Quística reciben habitualmente suplementación mediante polivitamínicos con una formulación específica para esta entidad que incluye conjuntamente vitaminas liposolubles e hidrosolubles. No se analizó de forma directa la adherencia pero el hecho de que no se observaran diferencias en los niveles séricos de vitamina A y E entre ambas cohortes sugiere que ésta fue similar en ambos grupos, en caso contrario los pacientes de la cohorte 2 además de tener niveles más elevados de calcidiol, deberían tener niveles más elevados del resto de vitaminas liposolubles.

## **2. SEGURIDAD DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON VITAMINA D EN PACIENTES CON NIVELES INSUFICIENTES**

Existen múltiples opciones terapéuticas y protocolos para el tratamiento de la deficiencia o insuficiencia de la vitamina D en los pacientes con FQ, desde pauta “stoss” o de choque con dosis únicas muy elevadas<sup>30</sup>, dosis semanales, mensuales o diarias. Sin embargo no hay estudios que comparen la eficacia de las mismas. Precisamente en

el documento de consenso americano publicado en 2012 recomiendan una pauta de incrementos trimestrales de la dosis diaria de vitamina D hasta un máximo de 10000 UI/día en función de los niveles y de la edad de los pacientes <sup>14</sup>.

En la segunda parte de este trabajo se analizó la seguridad y la eficacia de esta propuesta mediante un estudio experimental no controlado en 32 pacientes insuficientes pancreáticos con niveles de 25 OH vitamina D por debajo de 30 ng/mL a los que se les administró una dosis creciente de vitamina D durante 12 meses siguiendo dicho protocolo (figura 3).

Del total de 32 pacientes que participaron en el estudio experimental, en dos de ellos se alcanzaron de 25 OH vitamina D por encima de 100ng/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>14,53</sup>.

El sujeto 1 (10,4 años) recibía 600 UI/día de vitamina D y se incrementó la dosis a 1000 UI/día, sus niveles de 25 OH vitamina D ascendieron en 3 meses de 27,2 ng/mL a 122 ng/mL. El sujeto 2 (16,3 años), recibía 1966 UI/día de vitamina D y se incrementó la dosis a 2785 UI/día con un ascenso, a los 3 meses, de los niveles de 25 OH vitamina D de 17,3 ng/mL a 159,7 ng/mL. Es llamativo que ni el incremento ni la dosis final alcanzada eran muy elevados, más aún teniendo en cuenta que la dosis media recibida de los pacientes al finalizar el estudio, tras un año de seguimiento, fue de 3164,8 UI/día y hubo pacientes que recibieron hasta casi 9000 UI/día de vitamina D.

En cualquier caso, tras la retirada del estudio los niveles de ambos pacientes descendieron de nuevo. Incluso en el caso del sujeto 1 llegó a presentar nuevamente niveles deficientes (18,8 ng/mL). No hubo repercusión clínica en ningún momento y el resto de parámetros del metabolismo fosfo-cálcico no se vieron afectados ni de forma estadísticamente significativa ni clínicamente relevante.

Existen pocos trabajos donde se hayan analizado el efecto de recibir dosis tan altas como las alcanzadas con el protocolo evaluado en este estudio en pacientes con Fibrosis Quística. Uno de ellos es el trabajo de Abu-Fraiha et al <sup>31</sup> donde también se aplicaron las recomendaciones de la Fundación Americana de FQ de 2012 <sup>14</sup> en 90 pacientes con FQ (suficientes e insuficientes pancreáticos). Los pacientes al igual que

en el presente trabajo, recibieron dosis de entre 800 y 10000 UI/día dependiendo del estatus vitamínico y la edad pero no se reflejó si hubo casos de toxicidad.

Trabajos que estudiaron los casos de toxicidad por vitamina D como la revisión que realizaron Galior et al en 2018<sup>54</sup> mostraron dosis recibidas muy variables, tanto en pacientes adultos como en niños, que en general no presentaban patologías previas significativas y recibían la medicación como profilaxis por población de riesgo (lactantes, riesgo de osteoporosis, intervenciones quirúrgicas...). La intoxicación se producía en general por errores en la prescripción, en la administración o en la composición del preparado lo cual implicaba unas dosis recibidas muy elevadas con un rango entre 20000UI/día hasta 2604000 UI/día (mucho más elevado que lo que recibían nuestros pacientes).

Nuestros resultados podrían explicarse por una susceptibilidad individual genética. En los últimos años se ha demostrado como los polimorfismos de varios genes relacionados principalmente con el transporte de la vitamina D pueden condicionar hasta un 20% la variabilidad de los niveles del calcidiol<sup>55</sup>. Las proteínas que codifican estos genes son la 7-DHC reductasa (responsable de la disponibilidad de 7-DHC en la piel), la 25-hidroxilasa (paso de vitamina D3 a 25 OH vitamina D), la 24 hidroxilasa (paso de 1,25 OH vitamina D a metabolito inactivo) y la proteína transportadora de vitamina D (VDBP).

Schlingmann et al<sup>56</sup> identificaron una mutación en el gen CYP24A1, que codifica el enzima 24-hidroxilasa, en niños que presentaban hipercalcemia idiopática infantil y también en pacientes sanos que desarrollaron hipercalcemia tras el uso de vitamina D profiláctica. Otros estudios apoyan esta hipótesis como el realizado por Dauber et al<sup>57</sup> donde identificaron una mutación en homocigosis en el gen CYP24A1 en un paciente con hipercalcemia idiopática infantil que presentaba aumento en la absorción intestinal de calcio.

En la misma línea, en los últimos años, se han identificado más de 120 variantes en el gen que codifica la VDBP (proteína a la cual está unida la vitamina D y la mayoría de sus metabolitos). Las más frecuentes son Gc1f, Gc1s y Gc2. Los portadores de

dichas variantes parecen tener diferentes afinidades por la vitamina D y esto podría determinar una variabilidad en los niveles de calcidiol <sup>58</sup>. En un estudio realizado en población adulta sana, con 98 sujetos a los que se les administraron distintas dosis de suplementación con vitamina D (600 o 4000UI/día) se objetivó que los individuos con la variante Gc2 presentaban niveles basales de 25 OH vitamina D más bajos y una mayor respuesta a la suplementación <sup>59</sup> que los portadores del resto de variantes.

Por otro lado, otra hipótesis podría ser que quizás estos pacientes al ser incluídos en el estudio de forma prospectiva, su adherencia terapéutica pudo mejorar y quizás al inicio del estudio realmente recibían dosis mas bajas de las pautadas, siendo entonces el aumento de la dosis superior al registrado. Antes de aumentar la dosis de vitamina D, debemos asegurarnos que el paciente está tomando la medicación de forma correcta.

En resumen, a pesar de no disponer de datos de adherencia ni estudios sobre los polimorfismos genéticos de la vitamina D en estos pacientes, es posible que ambos factores expliquen como los pacientes pudieron alcanzar cifras tan elevadas de calcidiol a pesar de recibir un incremento de dosis relativamente bajo de vitamina D.

En líneas generales la pauta de tratamiento analizada es segura siempre y cuando se realicen los controles séricos pertinentes. En esta serie únicamente se reportaron dos casos de pacientes en riesgo de toxicidad pero sin llegar a desarrollar en ningún caso signos o síntomas relacionados con el exceso de vitamina D. Aun así, es necesario recordar que ambos fueron retirados de forma precoz, por lo que es probable que si hubieran mantenido dicha suplementación durante más tiempo pudieran haber desarrollado realmente toxicidad por dicha vitamina.

Nuestros datos vuelven a poner de manifiesto la necesidad de monitorizar periódicamente el estatus vitamínico de estos pacientes. Si los niveles de calcidiol son suficientes (>30 ng/ml), se recomienda, de forma general, monitorizar los niveles de forma anual y a ser posible durante los meses con menor exposición solar como son los meses de invierno o finales de año <sup>60</sup>. Sin embargo, siempre que se realice algún incremento en la dosis de vitamina D a los pacientes con FQ se debe hacer un control estrecho del mismo con monitorización de los niveles séricos así como de los niveles

de calcio y fósforo a los tres o, máximo, 6 meses tras el inicio del tratamiento como indica el documento de consenso de la Fundación Americana de FQ<sup>14</sup>.

### **3. EFICACIA DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON VITAMINA D EN PACIENTES CON NIVELES INSUFICIENTES**

El protocolo del presente estudio, como recoge la figura 3, consistía en un incremento progresivo, trimestral, de la dosis administrada a los pacientes si presentaban niveles insuficientes (por debajo de 30 ng/mL). Efectivamente se objetivó un incremento progresivo y significativo de la de dosis recibida siendo la dosis media inicial de 1826,5 UI/día y llegando, al año de seguimiento, a 3165 UI/día de media con dosis máximas recibidas de hasta casi 9000 UI/día. Con esto se logró un aumento de los niveles medios de 25 OH vitamina D de 22,12 ng/mL a 29,75 ng/mL. Aumento significativo, aunque en límite bajo de lo que consideramos niveles suficientes de dicha vitamina.

En cualquier caso sí se objetivó una mejoría del estatus vitamínico en el 53% de los pacientes, con menor proporción de insuficientes (20ng/ml - 30ng/mL) y deficientes (<20ng/mL) aunque tan solo el 37 % de los pacientes alcanzan niveles por encima de 30 ng/mL.

El estudio de Abu-Fraih et al<sup>31</sup> reporta resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo. Siguieron un protocolo basado en las recomendaciones de la Fundación Americana de FQ (con incremento de la dosis desde 800 a 10000 UI/día en función de la edad y los niveles de 25 OH vitamina D) en 90 pacientes pediátricos y adultos tanto insuficientes como suficientes pancreáticos y encontraron una mejoría de los niveles medios de 25 OH vitamina D de 19,5 a 24,5 ng/mL tras un año de seguimiento. Al finalizar el estudio, disminuyó el porcentaje de pacientes con niveles por debajo de 20 ng/mL a favor del grupo de pacientes de entre 20 y 30 ng/mL: se pasó de un 50% de pacientes con niveles deficientes (<20ng/mL) a un 26,7%, y de un 27,8% de pacientes con niveles insuficientes (20-30ng/mL) a un 43,3% . A pesar de la



mejoría del estatus vitamínico, solo un 27% de los pacientes alcanzaron niveles suficientes, por encima de 30 ng/mL (partiendo de un 22,2% al inicio del estudio).

Por su parte, Shepherd et al <sup>30</sup> realizaron un estudio experimental en 142 pacientes pediátricos con FQ (tanto suficientes como insuficientes pancreáticos) donde analizó el impacto de la administración de una pauta “stoss” o de choque. En el grupo donde se intervino, se dio una dosis alta y única de vitamina D siendo dicha dosis dependiente de la edad y de los niveles previos de 25 OH vitamina D de manera que llegaron a alcanzar, en pacientes > 12 años y con niveles basales < 10 ng/mL, las 600000 UI. Con esta pauta, 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>61</sup>, entre 2009 y 2014, realizaron un estudio retrospectivo en 200 pacientes adultos con FQ (tanto suficientes como insuficientes pancreáticos) a los que se les aplicó el siguiente protocolo: si tenían niveles por encima de 30 ng/mL recibían 1200 UI/día, si los niveles estaban por debajo de 30 ng/mL recibirían 1600UI/día en verano y 3200 UI/día en invierno. Si a pesar de ello no alcanzaban niveles de suficiencia vitamínica (por encima de 30 ng/ml), se doblaba la dosis alcanzando las 6400 UI/día en invierno. Analizaron la dosis recibida y el estatus vitamínico antes y después de la intervención: la dosis media recibida de 3403 UI/día, los niveles de 25OH vitamina D 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%.

En nuestro estudio, los factores que en la visita inicial se asociaban con una mejoría del estatus vitamínico (entendido como tal el alcanzar niveles suficientes) tras doce meses de intervención fueron fundamentalmente dos: por un lado el hecho de recibir dosis más bajas al inicio del estudio, circunstancia que podría explicarse porque la capacidad para incrementar y que haya cambios sustanciales en dicha dosis también es mayor; por otro lado el tener niveles insuficientes al inicio del estudio, es decir entre 20-30 ng/mL, frente a niveles deficientes (<20 ng/mL). Es lógico que la capacidad para alcanzar niveles suficientes sea más fácil si partimos de niveles más cercanos a dicha cifra.

A pesar de esto Hillman et al <sup>62</sup>, en un estudio experimental con 12 pacientes pediátricos con FQ donde se compararon 4 grupos diferentes (en el primero se administraban 1600 UI/día de vitamina D; en el segundo se administraba 1 g calcio al día; en el tercero se administraban juntos el calcio (1g/día) y la vitamina D (1600 UI/día) y un cuarto grupo placebo que recibía la dosis habitual de suplementación de vitamina D (400UI/día)) detectaron que resultaba más difícil subir los niveles séricos de 25 OH vitamina D en aquellos pacientes que presentaban ya de base niveles más altos. Por su parte, Stephenson et al <sup>39</sup> en su estudio con 360 pacientes adultos con FQ que recibían una dosis habitual de vitamina D entre 400 y 800 UI/día y en el caso de que los niveles estuviesen por debajo de 20 ng/mL se añadían hasta 1000 UI/día más, también objetivaron que los sujetos con las concentraciones más bajas de 25 OH vitamina D al inicio eran los que mayor respuesta tenían a la suplementación.

El estado nutricional al inicio del estudio no se relacionó con la eficacia de la intervención, tampoco se observó asociación entre el incremento de los niveles séricos de 25 OH vitamina D y el estatus nutricional de nuestros pacientes tras 12 meses de seguimiento.

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 recibidas 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 vitamina D con el incremento de los niveles de vitamina D tras 12 meses de seguimiento. Estos resultados sugieren que gran parte del efecto de la intervención se debe al incremento de la dosis de vitamina D 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 con una formulación específica para esta entidad que incluyen todas las vitaminas liposolubles. Tampoco podemos achacar la mejoría del estado nutricional de la vitamina D a la función

pancreática exocrina porque no se han producido modificaciones ni en la grasa en heces ni en el tratamiento con enzimas pancreáticas.

Esta parte del estudio 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 con esta enfermedad. Por todo esto, aunque la variable resultado es objetiva (determinación de niveles vitamínicos) el tipo de estudio llevado a cabo obliga a tener cautela con los resultados obtenidos. Con las limitaciones comentadas nuestros datos sugieren que el protocolo utilizado logra aumentar los niveles séricos de 25 OH vitamina D y , por tanto, el estatus vitamínico de nuestros pacientes. A pesar de ello, aún se está lejos de alcanzar los niveles óptimos que recomiendan las distintas sociedades científicas.

#### **4. VITAMINA D Y FUNCIÓN PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA**

En los últimos años se han atribuido nuevas funciones a la vitamina D como la antiinflamatoria o la antimicrobiana. Se han encontrado receptores de vitamina D en macrófagos y linfocitos T<sup>63</sup> y algunos trabajos han demostrado una relación entre el déficit de vitamina D y las infecciones respiratorias<sup>21</sup> por lo que parece que también puede tener un papel en la respuesta inmune.

Además, la expresión de la proteína transportadora de vitamina D (VDBP), tiene un importante efecto sobre la activación de células proinflamatorias en los pacientes con FQ como son los neutrófilos y macrófagos. La expresión de la VDBP promueve el reclutamiento de neutrófilos y su efecto quimiotáctico a través de la activación de los factores del complemento C5, contribuyendo a la activación de los macrófagos<sup>64,65</sup>.

A nivel estructural, se ha visto una relación entre la vitamina D y el crecimiento y desarrollo pulmonar, objetivándose una disminución del volumen pulmonar en casos de déficit de vitamina D en estudios experimentales de modelos animales<sup>66</sup>.

En FQ, la asociación entre la vitamina D con la función, exacerbaciones y colonizaciones pulmonares crónicas es controvertida. A pesar de los hallazgos experimentales, a día de hoy, los resultados a nivel clínico no han podido confirmar esta hipótesis.

Respecto a las colonizaciones pulmonares, Simoneau et al <sup>24</sup> realizaron un estudio retrospectivo para analizar el estatus vitamínico de los pacientes con FQ así como su relación con la inflamación y las colonizaciones pulmonares y observaron cómo los pacientes con niveles insuficientes presentaban mayor colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. En la misma línea, McCauley et al <sup>23</sup> en un estudio retrospectivo longitudinal de 130 niños entre 6 y 18 años observó como la tasa de ingresos por sobreinfección pulmonar era mayor en los pacientes entre 15 y 18 años con niveles de vitamina D deficientes (<20 ng/ml). En el estudio realizado por González et al <sup>25</sup> entre 2012 y 2014 donde se analizó el estatus vitamínico y su relación con las colonizaciones pulmonares en 377 pacientes con FQ detectaron que los niveles de vitamina D eran inferiores en los pacientes colonizados existiendo una correlación inversa entre el número de colonizaciones y los niveles séricos de dicha vitamina.

En la misma línea la relación entre el estatus de vitamina D y la función pulmonar también es controvertida aunque algunos estudios sí observan una relación entre niveles de vitamina D y el % FEV1 <sup>40</sup>. Sexauer et al <sup>67</sup> objetivaron que los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* presentaban niveles más bajos de 25 OH vitamina D así como una relación directa entre dichos niveles y la función pulmonar representada a través del %FEV1 y el %CVF. Timmers et al <sup>42</sup> también encontraron relación entre los niveles de vitamina D y la función pulmonar, de manera que cada incremento de 8 ng/mL en los niveles de 25 OH vitamina D se correlacionaba de forma significativa con un incremento del 1,2% del %FEV1 y un 0,9% del FVC%. En la misma línea, en el estudio de Coriati <sup>61</sup> anteriormente mencionado también objetivaron una mejoría significativa del %FEV1 tras la intervención.

En 2017, Pincikova et al <sup>68</sup>, en un ensayo controlado aleatorizado con 16 pacientes con FQ a los cuales se les administraba entre 5000 y 7143 UI/día de vitamina

D2 o D3 objetivaron una mejoría de la CVF y un descenso en los niveles plasmáticos de IL8 frente al grupo placebo.

En nuestro trabajo hemos analizado la asociación entre vitamina D con distintos parámetros respiratorios como la función pulmonar y las colonizaciones pulmonares desde dos puntos de vista. Por una parte, en el estudio de cohortes retrospectivo a pesar de observar un aumento de los niveles de calcidiol en la cohorte 2 (expuestos a las nuevas recomendaciones), no se observaron diferencias en la proporción de pacientes con aislamiento respiratorio de *Pseudomonas aeruginosa* ni en la función pulmonar de ambas cohortes. Por otro lado en el estudio experimental analizamos la función pulmonar a través del %VEMS, %FEV<sub>25-75</sub> y %CV a lo largo de un año tras el aumento progresivo de la dosis de vitamina D administrada. A pesar del aumento de los niveles séricos de calcidiol, no se observó ninguna mejoría en la función pulmonar, ni correlación entre los niveles de 25OH vitamina D con ningún parámetro de función pulmonar analizado. Tampoco se encontraron cambios en el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en las secreciones respiratorias tras 12 meses de seguimiento.

Nuestros datos se asemejan más al estudio observacional realizado por Thursfield et al <sup>69</sup>, publicado en 2018, donde se analizó a 142 pacientes menores de 16 años (113 con FQ, 23 con enfermedad pulmonar supurativa crónica y 6 controles sanos) y se analizó la posible relación entre los niveles de 25 OH vitamina D y los parámetros espirométricos de función pulmonar, las colonizaciones pulmonares y la necesidad de uso de antibióticos intravenosos sin encontrarse una asociación significativa entre las variables analizadas.

En el estudio de Abu-Fraih et al <sup>31</sup> que, al igual que en nuestro estudio, los pacientes recibían dosis de vitamina D entre 800 y 10000 UI/día, encontraron una relación inversa entre los niveles de 25 OH vitamina D 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>70</sup>, publicado en 2018, se analizó el impacto de un aumento en la suplementación de vitamina D en pacientes adultos

con FQ. Analizaron 200 pacientes y hallaron una relación directa entre el %FEV1 y los niveles séricos de 25OH vitamina D al inicio del estudio, pero esta relación no se mantenía posteriormente tras la intervención con la mejoría del estatus vitamínico.

Tangpricha et al <sup>71</sup> realizaron en 2019 un estudio multicéntrico, donde participaron 91 pacientes con FQ. Analizaban el impacto, en pacientes que habían ingresado por una exacerbación pulmonar, de una suplementación durante el ingreso con una dosis única de 250000UI seguida de un mantenimiento de 50000UI cada 2 semanas frente a placebo sin objetivarse diferencias en las exacerbaciones ni en la función pulmonar en ambos grupos.

En la misma línea, Grossman et al <sup>72</sup> realizaron un estudio en 30 pacientes adultos con FQ donde se analizó el impacto de recibir un bolo de 250000 UI de vitamina D durante un ingreso por exacerbación pulmonar frente a placebo. No detectaron cambios en la función pulmonar aunque sí se incrementó el periodo libre de antibiótico y los días libres de hospitalización a los 6 meses.

Nuestros resultados deben ser tomados con cautela. Además de las limitaciones previamente comentadas debemos añadir, dado que no era un objetivo principal del estudio, que no hemos analizado factores que están relacionados con la función pulmonar como el tratamiento recibido (antiinflamatorios, mucolíticos...) ni las exacerbaciones pulmonares (únicamente las colonizaciones).

Aun así, nuestros resultados van en la misma línea que los metaanálisis más recientes que concluyen que a pesar del incremento de dosis de vitamina D recibida por los pacientes con FQ en los últimos años, no hay cambios relevantes desde el punto de vista pulmonar a nivel clínico o analítico <sup>73</sup>.

## **5. VITAMINA D Y MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA EN FIBROSIS QUÍSTICA**

Ante un déficit de vitamina D la absorción de calcio intestinal se ve disminuida. Esto conlleva un hiperparatiroidismo secundario con el consiguiente aumento de resorción de calcio en el hueso. Si esta circunstancia se cronifica en el tiempo, puede dar lugar a la pérdida de masa ósea y osteoporosis temprana <sup>13</sup>. Esta situación todavía es más problemática durante el periodo puberal donde la velocidad de crecimiento se

incrementa significativamente. Hay autores que sugieren que niveles por debajo de 30 ng/mL de 25 OH vitamina D se relacionan con un descenso significativo de la absorción intestinal de calcio <sup>74</sup>. En el estudio de cohortes realizado por West et al analizaron la suplementación de vitamina D en 36 pacientes adultos con FQ y niveles deficientes (<20ng/mL) y determinaron que cuando dichos niveles superaban los 30 ng/mL, la PTH comenzaba a descender significativamente <sup>75</sup>.

En población pediátrica no existen muchos estudios sobre la correlación de la 25 OH vitamina D y la PTH. Zamir et al <sup>76</sup> en un trabajo sobre el estatus vitamínico en población sana objetivaron una correlación débil entre PTH y 25 OH vitamina D ( $r=0,099$ ) que se mantuvo igual en todos los grupos de edad estudiados.

En el presente estudio se analizaron las distintas variables del metabolismo fosfo-cálcico (calcio, fósforo, PTH y FA) antes y después de la intervención (V0 y V4 respectivamente). Se objetivó una disminución en los niveles de FA tras el año de seguimiento y una correlación inversa entre los niveles séricos de 25 OH vitamina D 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, datos similares a los encontrados por Abu-Fraih et al <sup>31</sup>. Hay que tener en cuenta que para llegar a ver alteraciones en el fósforo o el calcio se necesitaría un periodo más largo de seguimiento pero, como se ha comentado con anterioridad, un hiperparatiroidismo mantenido en el tiempo puede causar daños a nivel de salud ósea.

Mortensen et al <sup>77</sup> en un estudio en el que analizaban el estado mineral óseo de pacientes prepuberales con FQ comparado con población sana, detectaron que los niños con FQ presentaban niveles de 25OH vitamina D más bajos con elevación de PTH pero no objetivaron diferencias en los niveles séricos de fósforo y calcio.

Grossman et al <sup>72</sup> en su estudio en 30 pacientes adultos con FQ donde se analizó el impacto de recibir un bolo de 250000 UI de vitamina D durante un ingreso por exacerbación pulmonar frente a placebo objetivaron un incremento de los niveles de 25 OH vitamina a las semana 12 de seguimiento pero sin cambios en el calcio ni la PTH.

Por su parte Hillman et al <sup>62</sup> realizaron un estudio con 12 pacientes entre 3 y 15 años con FQ donde compararon 4 grupos: en el primero se administraron 1600 UI/día de vitamina D; en el segundo se administró 1 g calcio al día; en el tercero se administraron juntos el calcio (1g/día) y la vitamina D (1600 UI/día) y por último un grupo placebo que serían los que recibían la dosis habitual de vitamina D (400UI/día). No detectaron diferencias ni en el calcio ni en la PTH en ninguno de los grupos.

En esta línea Haworth et al <sup>78</sup>, en un estudio con 30 pacientes adultos con FQ, trataron de ver el efecto del aumento de la suplementación de vitamina D con el metabolismo óseo mediante la comparación de la administración diaria de 1700 UI/día de vitamina + 1 g de calcio/día frente a la suplementación habitual (900 UI/día de vitamina D) sin encontrar diferencias significativas ni en la densidad mineral ósea ni en los marcadores de resorción ósea: calcio, PTH, 25 OH vitamina D y osteocalcina.

Como limitaciones en esta parte del estudio, y dado que se trataba de un objetivo secundario, no se analizaron algunos de esos factores que pueden relacionarse con la pérdida de masa ósea como son la diabetes o la ingesta de corticoides, ni se realizaron estudios de densitometría para conocer el grado de osteoporosis de los pacientes. Además, hay que tener en cuenta que los valores de PTH pueden variar bastante según la técnica utilizada y el laboratorio.

En resumen, los resultados de este estudio van en la misma línea que publicaciones previas donde no se observa una correlación directa y exponencial entre calcidiol y PTH en los pacientes fibrosis quística, ni detectan cambios significativos en el resto de marcadores de resorción ósea con las modificaciones en la pauta de suplementación y en los niveles séricos de 25 OH vitamina D. Esto quizás se deba a que probablemente se necesite un seguimiento más prolongado en el tiempo para observar alteraciones en el metabolismo mineral óseo. Aun así las alteraciones observadas en el grupo prepuberal deben tenerse en cuenta dado que son un grupo etario de riesgo puesto que una gran parte del pico de masa ósea se alcanza en periodo puberal y además en FQ la pubertad en sí misma es un periodo crítico de la enfermedad donde, un porcentaje no desdeñable de pacientes, puede empezar a perder función pulmonar, aumentar exacerbaciones o infecciones respiratorias,



incrementar el uso de corticoides o incluso desarrollar una diabetes. Esto es importante dado que todas estas circunstancias son factores de riesgo demostrados para desarrollar enfermedad ósea en relación a la FQ <sup>79</sup>.

Durante la discusión hemos ido enumerado las distintas limitaciones de nuestro trabajo. Como principales fortalezas nos gustaría destacar que nuestro estudio es una de las series de pacientes mas amplias publicadas hasta la fecha que analizan las consecuencias de la implantación de estas nuevas recomendaciones de tratamiento de la deficiencia de vitamina D en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática.

La realización de estudios en enfermedades como la FQ cuya prevalencia es baja, obliga a la realización de estudios multicéntricos con el objetivo de alcanzar un tamaño muestral adecuado. En nuestro proyecto han participado hospitales de distintos puntos de la geografía española por lo que los resultados reflejan de manera fidedigna el estado nutricional de la vitamina D de los pacientes con FQ a nivel nacional.

Para finalizar, a diferencia de otras publicaciones que incluyen pacientes con FQ suficientes pancreáticos, en nuestro estudio nos centramos exclusivamente en aquellos donde la deficiencia de vitamina D es mas problemática como son aquellos con formas clínicas más graves e insuficiencia pancreática exocrina.

## CONCLUSIONES

1. El aumento de la suplementación habitual con vitamina D a 500-2000 UI/día según la edad, propuesto por las sociedades científicas disminuye el riesgo de insuficiencia de vitamina D ( $< 30$  ng/ml) en pacientes con FQ.
2. La pauta de tratamiento de insuficiencia de vitamina D en pacientes con FQ analizada en nuestro estudio es segura. Únicamente un 6% de los pacientes tuvieron que retirarse por riesgo de toxicidad sin provocar signos clínicos ni analíticos de hipercalcemia.
3. Si se realizan incrementos superiores a las dosis habituales de suplementación con vitamina D se deben monitorizar los niveles séricos de calcidiol , calcio y fósforo a los tres o, máximo, 6 meses tras el inicio del tratamiento.
4. La pauta de tratamiento de insuficiencia de vitamina D en pacientes con FQ analizada en nuestro estudio produce un aumento en los niveles de calcidiol y el descenso de la proporción de pacientes con niveles deficientes e insuficientes tras un año de seguimiento.
5. A pesar del tratamiento, dos tercios de los pacientes mantienen niveles insuficientes de vitamina D tras un año de seguimiento.
6. Los factores al inicio del tratamiento relacionados con alcanzar niveles suficientes tras un año de seguimiento fueron recibir dosis más bajas de vitamina D y presentar niveles de calcidiol entre 20 y 30 ng/ml.
7. Se observó una correlación negativa entre el incremento de los niveles de calcidiol con el incremento de los niveles de PTH tras un año de seguimiento en los pacientes mayores de 10 años.

8. La mejoría en el estatus nutricional de la vitamina D observada tanto en el estudio de cohortes como en el experimental, no se relacionó con cambios en la función pulmonar ni modificaciones en el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en las muestras respiratorias de los pacientes con FQ.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE Y TUTORES**

**TITULO: “VITAMINA D EN FIBROSIS QUISTICA NUEVAS  
FUNCIONES, PAUTAS DE SUPLEMENTACION Y TRATAMIENTO”**

**Investigadores: Dr. Carlos Bousoño y David González  
Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Central de Asturias.**

#### ***INTRODUCCION***

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un estudio de investigación en el que se le invita a usted a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### ***PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA***

Debe saber que su participación en este estudio, es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### ***DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO***

Como médico responsable de su tratamiento y de acuerdo a sus antecedentes médicos, he considerado que usted podría ser candidato a la participación en este

estudio. Los estudios de investigación clínica son necesarios para aumentar los conocimientos sobre la eficacia y la tolerancia de los medicamentos.

Sin embargo, en estos casos existe la necesidad absoluta de que los pacientes otorguen su consentimiento informado, ya sea por escrito u oralmente ante testigos, para participar en el estudio.

Por favor, lea atentamente el texto que sigue a continuación, que se proporciona como base para formular comentarios, y no dude en formular cualquier pregunta que se le ocurra.

### **Objetivos del estudio clínico:**

El propósito de este estudio es comprobar si mantener niveles de vitamina D por debajo de lo recomendado durante un año constituye un factor de riesgo para el desarrollo de sobreinfecciones pulmonares así como otros trastornos en pacientes con su enfermedad.

### **Descripción del estudio**

En este estudio se realizará una visita inicial en la que se incluyen una serie de pruebas (analíticas, espirometría, análisis de heces y cultivos) que se realizan de forma rutinaria en el seguimiento de su enfermedad. Los pacientes que tengan niveles de vitamina D adecuados mantendrán su suplementación con el polivitamínico habitual durante un año mientras que aquellos con niveles bajos recibirán un aporte extra por vía oral de vitamina D, este aporte se administrará diariamente junto con el resto de su tratamiento habitual. En este último grupo de pacientes se realizará un control analítico trimestral con el objetivo de conocer si la medicación es eficaz y en los casos que sea necesario, para modificar la dosis de vitamina D.

### **Posibles molestias, acontecimientos adversos y riesgos:**

En ningún caso el estudio va a suponer un incremento en el número de visitas al hospital ni va a ser sometido a pruebas que no se incluyen dentro del seguimiento habitual de su enfermedad. Por otra parte el tipo de suplementación

y tratamiento con vitamina D que se propone en el estudio es el recomendado por la fundación norteamericana de FQ y se ha utilizado previamente sin notificar efectos adversos para los pacientes.

**Posibles beneficios de la participación en el estudio:**

Optimizar o mejorar el estado de la vitamina D es beneficioso para su enfermedad. De demostrarse las hipótesis propuestas, este beneficio pudiera ser superior al que previamente se suponía. Sin embargo, también es posible que su participación en este estudio no le produzca beneficios directos sobre su salud. Creemos que los resultados de este estudio pueden contribuir a mejorar el tratamiento para otros pacientes que tienen la misma enfermedad que usted.

**Confidencialidad de la documentación:**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo establecido en esta ley, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código numérico y solo los médicos que participan en el estudio y los otros colaboradores podrían relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El responsable del Registro de los datos será el investigador de cada Unidad de FQ participante en el estudio.

**Compensación económica:**

Ninguno de los investigadores recibirán compensación económica alguna por el trabajo adicional que este estudio conlleve.

**Posibilidad de formular preguntas adicionales:**

Mis colaboradores y yo mismo estamos a su disposición para comentar cualquier pregunta adicional relativa a este estudio clínico. Nos complacerá responderle a las preguntas relacionadas con sus derechos como paciente participante en este estudio.

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO PARA  
PACIENTE >18 AÑOS**

**Título: “VITAMINA D EN FIBROSIS QUISTICA NUEVAS  
FUNCIONES, PAUTAS DE SUPLEMENTACION Y TRATAMIENTO”**

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He ..... hablado

con:.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente. Además el investigador se encargará de guardar una copia en la historia general del hospital del paciente.

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO PARA  
PACIENTE 12-18 AÑOS**

**Título: “VITAMINA D EN FIBROSIS QUISTICA NUEVAS  
FUNCIONES, PAUTAS DE SUPLEMENTACION Y TRATAMIENTO”**

Con tu firma nos indicas que has leído el estudio, que has tenido la oportunidad de plantear todas las preguntas que has considerado convenientes y que te han sido aclaradas.

Por otra parte ratificas que tu padre, madre o tutor, así como el personal que participa en el estudio te han explicado en qué consiste éste, que lo has entendido bien y que también ratificas que te han explicado que puedes dejar el estudio, si así lo deseas, sin que eso modifique nada el trato que recibes por parte de tu medico. Que tienes claro que si quieres mas información del estudio puedes preguntarla en cualquier momento. También que sabes que tus datos están protegido por una ley (ley organica 15/1999 de diciembre) sobre la protección de datos de carácter personal. Que has comprendido que tu historia clínica puede ser vista por el investigador del estudio, por otras personas que están en la investigación y que das tu permiso para que tengan acceso a tu historia clínica.

Nombre del niño en letra de  
impresión.....

Edad.....

Firma del

niño.....



Nombre del investigador.....

Firma investigador .....

Fecha.....

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente. Además el investigador se encargará de guardar una copia en la historia general del hospital del paciente.

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO PARA PADRE/MADRE O TUTOR DEL MENOR**

**Título: “VITAMINA D EN FIBROSIS QUISTICA NUEVAS FUNCIONES, PAUTAS DE SUPLEMENTACION Y TRATAMIENTO”**

Yo (nombre y apellidos) .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe en el estudio.

FIRMA DEL PADRE-MADRE O TUTOR LEGAL

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente. Además el investigador se encargará de guardar una copia en la historia general del hospital del paciente.

## ANEXO 2: DATOS RECOGIDOS EN CADA VISITA

	V0	V1	V2	V3	V4
		3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Criterios inclusión/exclusión	X				
Consentimiento informado	X				
Antropometría	X	X	X	X	X
Determinaciones analíticas *	X	X	X	X	X
Espirometría**	X				X
Cribado fecal	X				X
Cultivo secreciones respiratorias ***	X				X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X
Efectos adversos		X	X	X	X

\* V0 Y V4: Hemograma, coagulación (Para los criterios de inclusión), bioquímica con pruebas de función hepática, colesterol, triglicéridos, Niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles: 25 OH vitamina D, alfatocoferol y retinol . Marcadores de resorción ósea: Ca, P , FA, PTH y micronutrientes: Zn.

V1 , V2 Y V3 solamente en aquellos con niveles de 25 OH vitamina D  $\leq$ 30 ng/ml: 25 OH vitamina D y Marcadores de resorción ósea: Ca, P , FA, PTH.

\*\* En los pacientes mayores de 6 años o con capacidad.

\*\*\* Si no es posible obtener esputo utilizar técnica de esputo inducido o exudado faríngeo (< 6 años).

### ANEXO 3: BASE DE DATOS DE MICROSOFT ACCESS UTILIZADA

FPrincipal

## Vitamina D en FQ , pautas de tratamiento y nuevas funciones

Datos de Filiacion

Datos de Visitas

Salir

FCCensal

## Datos filiacion

Id. Pac  Centro

F. Nacimiento  Sexo

Alelo A  Alelo B

S pancreatico  Dx. por cribado

Colonizacion pulm

GERMEN	TIPO
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

NOTAS

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

FCVisitas

Id pac.

N visita

F. Visita

E. Pancreat  U/dia

Dosis vit d  UI/dia

Tto Cortis  Via

Dosis cortis  mg/día

F inicio cortis

Tto Pulmocyn

F Inicio pulm

Tto IBP  Inicio IBP

Probiotico

F Inicio Prob

N. infecciones

N. ingresos

Ab oral

Ab iv

F.infeccion

Peso  kg

Talla  cm

Elastasa  mcg/g

Grasa fecal  g/72h

Calprotectina  mg/kg

Vit d  ng/ml

Vit a  mcg/dl

Vit e  mcg/dl

Colesterol  mg/dl

Trigliceridos  mg/dl

Calcio  mg/dl

Fosforo  mg/dl

FA  U/l

PTH  pg/ml

Zinc  mcg/dl

Selenio  mcg/l

FEV  %

FEV25-75  %

CV  %

Hbglic  %

Glucbasal  mg/dl

Gluc30  mg/dl

Gluc60  mg/dl

Gluc90  mg/dl

Gluc120  mg/dl

INSULINA

AISLAMIENTO

NUMCOL

MARSA

PSEUDOM

AUREUS

FUNGICA

Ins  mU/l

Ins30  mU/l

Ins60  mU/l

Ins90  mU/l

Ins120  mU/l

NOTAS

GERMEN	MUESTRA
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Registro: 1 de 1 Sin filtro

Buscar

# ANEXO 4: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR PARTE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias  
C/ Celestino Villamil s/n  
33003 - Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hca.es](mailto:ceicr_asturias@hca.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 10 de Marzo de 2015

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 45/15, titulado "VITAMINA D EN FIBROSIS QUISTICA NUEVAS FUNCIONES, PAUTAS DE SUPLEMENTACIÓN Y TRATAMIENTO." Investigador Principal Dr. David González Jiménez, Área de gestión Clínica de Pediatría del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá comunicarlo a la fiscalía de menores, debiendo guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral  
Secretario del Comité Ético de Investigación  
Clínica Regional del Principado de Asturias



## ANEXO 5 : FINANCIACIÓN



### La Fundación “Ernesto Sánchez Villares”

#### CERTIFICA

Que el Proyecto de Investigación 05/2015

**“Vitamina D y sobreinfecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística”**

Presentado por:

**Investigador principal:** David González Jiménez.

**Investigadores colaboradores:** Carlos Bousoño García, Juan José Díaz Martín, Lucrecia Suárez Cortina, Rut García Romero, José Manuel Marugán de Miguelsanz.

Ha obtenido una **“Ayuda a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría”**, concedida por la Fundación “Ernesto Sánchez Villares” en su XVIII convocatoria correspondiente al año 2015.

**Ayuda concedida:** 2200 €.

En Santander, a 5 de mayo de 2015

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'H' followed by a long horizontal stroke.

D. Horacio Paniagua Repetto  
Presidente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carmen Rodríguez Campos'.

Dª Carmen Rodríguez Campos  
Secretaria

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morales Pérez, Pablo; Sánchez Zapardiel, Elena. Identificación, estructura y expresión del gen CFTR. Salcedo P, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratadode Fibrosis Quística. 1 ed. Editorial Justim; 2012. p. 29-39.
2. Morales MM, Carroll TP, Morita T, Schwiebert EM, Devuyt O, Wilson PD et al. Both wild type and a functional isoform of CFTR are expressed in Kidney. *Am J Physiol* 1996; 270: 1038-1048.
3. Sherstin T, Lommatzsch, Robert Aris. Genetics of Cystic Fibrosis. *Seminars in respiratory and critical care medicin.* 2009. 30(5): 531-538.
4. De Gracia J, Mata F, Álvarez A, Casals T, Gartner S, Vendrell M et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60(7):558-63.
5. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients whith cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1993; 329:1308-13.
6. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *Anales de Pediatría.* 2009;71(6):481-2.
7. Fielbaum. Manejo actual de la Fibrosis Quística. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2017;28:60-71.
8. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19.



9. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Use of CFTR Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018.
10. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL et al. Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1888-96.
11. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *Anales de Pediatría*. 2012;77(4):279.e1-279.e10.
12. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C et al. Prevalence of Low Bone Mass and Deficiencies of Vitamins D and K in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis From 3 Canadian Centers. *Pediatrics*. 2008; 122:1014-1020.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911–1930.
14. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(4):1082-93.
15. 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. *The Journal of Pediatrics*. 1999;135(5):601-610.
16. 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73(3):602-606.
  17. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D Binding Protein (Gc-Globulin). *Endocrine Reviews*. 1989;10(3):294-307.
  18. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384-390.
  19. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1694-1699.
  20. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P et al. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *The Journal of Pediatrics*. 2008;153(4):554-559.
  21. 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;127:1513–1520.
  22. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in

- schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(5):1255-1260.
23. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, Regelman WE, Moran A, Polgreen LE. Vitamin D Deficiency Is Associated with Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Annals ATS*. 2014;11(2):198-204.
24. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D Status in Children with Cystic Fibrosis. Associations with Inflammation and Bacterial Colonization. *Annals ATS*. 2014;11(2):205-210.
25. González Jiménez D, Muñoz Codoceo R, Garriga García M, Molina Arias M, Álvarez Beltrán M, García Romero R et al. Vitamina D y colonizaciones pulmonares crónicas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en fibrosis quística. *Nutrición hospitalaria*. 2015;(4):1629-1635.
26. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, Wolfenden LL, Stecenko A, Ziegler TR et al. Treatment and Prevention of Vitamin D Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients: Comparative Efficacy of Ergocalciferol, Cholecalciferol, and UV Light. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):2037-2043.
27. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> Is Much Less Effective than Vitamin D<sub>3</sub> in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5387-5391.
28. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;35(3):246-259.

29. 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. *Clinical Nutrition*. 2016;35(3):557-577.
30. 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? *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12(2):177-182.
31. Abu-Fraiha Y, Elyashar-Earon H, Shoseyov D, Cohen-Cyberknoh M, Armoni S, Kerem E et al. Increasing Vitamin D Serum Levels Is Associated With Reduced Pulmonary Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;68(1):110-115.
32. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002;1(2): 51-75.
33. Arets HGM, Brackel HJL, Van Der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *European Respiratory Journal*. 2001;18(4):655-660.
34. Aitken ML, Fiel SB, Stern RC. Cystic fibrosis: respiratory manifestations. Taussig LM, Landau LI (eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis: CV Mosby ,1999; 1-47.
35. National Center for Environmental Health. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population. 2012. [Internet];2012. Revisado el 14/10/2021 Disponible en: [https://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/nutrition\\_book\\_complete508\\_final.pdf](https://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/nutrition_book_complete508_final.pdf).

36. James DR, Alfaham M, Goodchild MC. Increased susceptibility to peroxide-induced haemolysis with normal vitamin E concentrations in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta*. 1991; 204:279-90.
37. 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; 30:314-319.
38. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2016;137(4):20151784.
39. Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, Atenafu E, Corey M, Tullis E. Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(5):1307-1311.
40. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Karpati F, Fluge G, Hollsing A et al. Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(1):102-109.
41. Brodliie M, Orchard WA, Reeks GA, Pattman S, McCabe H, O'Brien CJ et al. Vitamin D in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2012;97(11):982-984.
42. Timmers NKLM, Stellato RK, van der Ent CK, Houwen RHJ, Woestenenk JW. Vitamin D intake, serum 25-hydroxy vitamin D and pulmonary function in paediatric patients with cystic fibrosis: a longitudinal approach. *Br J Nutr*. 2019;121(2):195-201.

43. Olszowiec-Chlebna M, Mospinek E, Jerzynska J. Impact of newborn screening for cystic fibrosis on clinical outcomes of pediatric patients: 10 years experience in Lodz Voivodship. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):87
44. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Archives of Disease in Childhood.* 2011;96(12):1118-1123.
45. Rezaie M, Speight L, Duckers J, Ketchell RI. Overweight/obese CF patients, cause for concern? *J Cyst Fibros.* 2010;9:87.
46. González Jiménez D, Bousoño García C, Rivas Crespo MF, Díaz Martín JJ, Acuña Quirós MD, Heredia González S et al. Resistencia insulínica en pacientes pediátricos con fibrosis quística y sobrepeso. *Anales de Pediatría.* 2012;76(5):279-284.
47. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 2010; 59: 242–248.
48. Wood RJ, Vitamin D. and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev.* 2008; 66: 40–46.
49. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis: Obesity and vitamin D. *Obes Rev.* 2015;16(4):341-349.
50. González Jiménez D, Muñoz-Codoceo R, Garriga-García M, Molina-Arias M, Álvarez-Beltrán M, García-Romero R et al. Excess weight in patients with cystic

- fibrosis: is it always beneficial? *Nutr Hosp.* 2017;34(3):578-583.
51. Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2008;7(5):359-367.
52. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report. *Cystic Fibrosis Foundation* 2020;36-40.
53. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *n engl j med.* 2007; 357:266-281.
54. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018;10(8):953.
55. Bouillon R. Genetic and environmental determinants of vitamin D status. *The Lancet.* 2010;376(9736):148-149.
56. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):410-421.
57. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, Cole DEC, Horst R, Abrams SA et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):268-274.
58. 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.

59. Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BYL, Vieth R, Cole DEC. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(10-11):1174-1177.
60. Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:66-73.
61. Coriati A, Labrèche É, Mailhot M, Mircescu H, Berthiaume Y, Lavoie A et al. Vitamin D3 supplementation among adult patients with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2017;36(6):1580-1585.
62. 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(8):772-780.
63. 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(5768):1770-1773.
64. Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin-D binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest*. 1988;82:364–369.
65. Wood AM, Bassford C, Webster D, Newby P, Rajesh P, Stockley RA et al. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax*. 2011;66:205-210.
66. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D Deficiency



- Causes Deficits in Lung Function and Alters Lung Structure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(10):1336-1343.
67. Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, Zanni RL, Varlotta L, Holsclaw D et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015;14(4):497-506.
68. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(2):203-205.
69. Thursfield RM, Naderi K, Leaver N, Rosenthal M, Alton EFWF, Bush A et al. Children with cystic fibrosis demonstrate no respiratory immunological, infective or physiological, consequences of vitamin D deficiency. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2018;17(5):657-665.
70. 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. *Clinical Nutrition.* 2019;38(4):1666-1671.
71. Tangpricha V, Lukemire J, Chen Y, Binongo JNG, Judd SE, Michalski ES et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2019;109(3):544-553.
72. 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. *Dermato-Endocrinology.* 2012;4(2):191-197.

73. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020; 16:36
74. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;22(2):142-146.
75. West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ et al. Appropriate Goal Level for 25-Hydroxyvitamin D in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2011;140(2):469-474.
76. Pallavicini Rivera ZF. Estatus de Vitamina D en población infantil asturiana. Tesis doctoral. Universidad de Oviedo. 2013.
77. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. mayo de 2000;136(5):648-652.
78. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3(4):233-236.
79. Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:48-55.