

Original

Estatus vitamínico actual en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística

D. GONZÁLEZ JIMÉNEZ¹, C. BOUSOÑO GARCÍA¹, J.J. DÍAZ MARTÍN¹, M.F. RIVAS CRESPO², M.D. ACUÑA QUIRÓS³, S. HEREDIA GONZÁLEZ⁴, A. SOJO AGUIRRE⁵, A. LÁZARO ALMARZA⁶

¹Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, ²Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

³Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid. ⁴Gastroenterología Pediátrica.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁵Gastroenterología pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. ⁶Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

RESUMEN

Introducción y objetivos. Las enfermedades como la fibrosis quística (FQ) que asocian malabsorción de grasas, precisan de suplementación de vitaminas liposolubles para evitar su deficiencia. El objetivo de nuestro estudio fue conocer el estado de las vitaminas A, D y E en pacientes pediátricos y adultos con FQ.

Pacientes y métodos. Estudio multicéntrico descriptivo y transversal, realizado en cinco hospitales nacionales, 126 pacientes con FQ sin agudización respiratoria, con edades entre 5 y 38 años. Los niveles de retinol y α -tocoferol se compararon con la población de referencia NHANES para establecer 3 categorías: deficientes (< P5), normales (P5-P95) y elevados (>P95); se consideró deficiencia de vitamina D si los niveles de 25 OH vitamina D fueron menores de 30 ng/ml.

Resultados. La mediana de edad fue 14,2 años. El 51% eran varones y un 13% suficientes pancreáticos. El 56% presentaba deficiencia de al menos una vitamina liposoluble. La más frecuente fue la vitamina D (48%), seguida de la E (16%) y por último la vitamina A (11%). Los suficientes pancreáticos tenían niveles de vitamina D más elevados que los insuficientes. La proporción de pacientes con algún grado de deficiencia fue mayor en los pacientes adultos y sus niveles de vitamina D fueron más bajos.

Conclusiones. A pesar de recibir una suplementación adecuada, más de la mitad de los pacientes no alcanzaron niveles óptimos de vitaminas liposolubles. La función pancreática y la edad son dos factores a tener en cuenta a la hora de analizar el estatus vitamínico de estos pacientes.

Palabras clave: Vitaminas liposolubles; Retinol; 25 OH vitamina D; α -tocoferol; Estado nutricional; Fibrosis quística.

ABSTRACT

Introduction and objectives. Pancreatic insufficiency and fat and bile malabsorption render individuals with Cystic Fibrosis (CF) at risk for fat-soluble vitamin malabsorption. Our objective was to determine the status of vitamins A, D and E in pediatric and adult patients with CF.

Patients and methods. Descriptive cross-sectional study. 126 patients without pulmonary exacerbation, aged between 5 and 38, were recruited in five national Cystic Fibrosis units. Retinol and α -tocopherol levels were compared with NHANES reference values to establish 3 categories: deficient (< P5), Normal (P5- P95) and elevated (> P95), vitamin D was considered deficient if 25 OH vitamin D < 30 ng/ml.

Results. The median age was 14.2 years. 51% were male and 13% pancreatic sufficient. 56% had at least one vitamin

Correspondencia: David González Jiménez. C/ Gloria Fuertes, 5 – 4ªA. 33204 Gijón, Asturias.

Correo electrónico: domixixon@gmail.com

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. RECOMENDACIONES SOBRE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINAS LIPOSOLUBLES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA SEGÚN EL CONSENSO AMERICANO Y EUROPEO^(12,13).

Consenso americano				
	Vitamina A (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (mg)
0-12 meses	1.500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 años	5.000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 años	5.000-10.000	100-200	400-800	0,3-0,5
> 8 años	10.000	200-400	400-800	0,3-0,5
Consenso europeo				
	Suplementación	Dosis	Control	
Vitamina A	IPE	4.000-10.000 UI	Niveles séricos	
Vitamina E	Todos	100-400 UI	Niveles séricos	
Vitamina D	IPE y baja exposición solar	400-800 UI	Niveles séricos	
Vitamina K	IPE, Colestasis, ab prolongada y resección intestinal	1 mg/día o 10 mg semanales	PIVKA II, insuficiencia pancreática	

IPE= Insuficiencia pancreática exocrina; ab= antibioterapia; PIVKA II= Proteína inducida por carencia de vitamina K o antagonista II.

deficiency. The most frequent was vitamin D (48%), followed by E (16%) and finally vitamin A (11%). Pancreatic sufficient had higher vitamin D levels than insufficient. The proportion of patients with any degree of vitamin deficiency was greater in adults and their vitamin D levels were lower.

Conclusions. Despite adequate supplementation, more than half of patients did not reach optimal vitamins levels. Pancreatic status and age were two factors to take into account when analyzing vitamin status of these patients.

Key words: Fat-soluble vitamins; Retinol; 25 OH vitamin D; α -tocopherol; Nutritional status; Cystic fibrosis.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética causada por la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Es la enfermedad potencialmente letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica. Se estima una prevalencia en esta población de 1 cada 2.500 individuos. En España, se ha estimado una frecuencia que oscila entre uno de cada 2.810 y uno de cada 3.743 recién nacidos⁽¹⁾.

Los pacientes con FQ se encuentran en riesgo de presentar déficit de una o varias vitaminas liposolubles. Este hecho se debe a múltiples factores como son la escasa ingesta oral, la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), la malabsorción

de grasas, así como el elevado estrés oxidativo al que se encuentran sometidos⁽²⁾.

Por este motivo, reciben suplementación diaria con vitaminas liposolubles desde el momento del diagnóstico (Tabla I). A pesar de ello, entre el 15-90%^(3,4) presentará deficiencia de alguna vitamina liposoluble a lo largo de su vida. Este rango tan amplio se debe a las diferencias en el método utilizado para su monitorización, así como del tipo de paciente analizado (estado clínico, tipo de suplementación, edad, estatus pancreático y dosis de vitaminas administradas entre otros).

Las vitaminas liposolubles han cobrado un especial interés en esta entidad debido al descubrimiento de sus nuevas funciones. Estudios recientes sugieren que mantener de forma persistente niveles séricos adecuados de vitaminas A, D y E, podría ser útil para mejorar la función pulmonar^(5,6), disminuir el número de sobreinfecciones pulmonares⁽⁷⁾, así como retrasar la aparición de los trastornos glucídicos⁽⁸⁾.

La principal preocupación de los médicos encargados de estos pacientes, a la hora de analizar el estado de las vitaminas liposolubles, ha sido tratar de evitar los trastornos derivados de su deficiencia. Sin embargo, algunos estudios nos ponen en alerta sobre la posibilidad de la aparición, no solamente de problemas por defecto, sino también de problemas por exceso debido a la elevada ingesta de vitaminas^(9,10).

Se plantea un estudio transversal de un grupo de pacientes pediátricos y adultos con FQ controlados en varios hospitales nacionales, con el objetivo de describir el estatus de

las vitaminas liposolubles de estos pacientes basándonos en las guías y recomendaciones actuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico descriptivo y transversal, realizado entre los años 2008 y 2013 en cinco hospitales universitarios nacionales. Se reclutó un grupo de 126 pacientes con FQ con edades entre 5 y 39 años. Se incluyeron únicamente aquellos que hubiesen permanecido libres de agudización respiratoria (ausencia de tos, fiebre, hemoptisis) y sin recibir antibióticos orales o intravenosos en las dos semanas previas a la recolección de los datos.

Cada paciente se identificó con un código asignado al hospital y al caso, registrándose su fecha de nacimiento, sexo y el estudio genético del gen CFTR.

Se obtuvieron el peso y la talla por la mañana, con el paciente descalzo y en ropa interior, calculando posteriormente el índice de masa corporal (IMC). Todos los datos somatométricos fueron tipificados (puntuación Z) según las referencias de la Fundación Orbegozo⁽¹¹⁾. El estado nutricional de cada paciente se clasificó, según los criterios consensuados por las sociedades Norteamericana y Europea de FQ. Así, se consideraron desnutridos los pacientes menores de 18 años que presentaron un IMC <P10 y los adultos que presentaron un IMC <19 kg/m²^(12,13).

La función pancreática se estudió mediante la elastasa-1 (E-1) fecal. Se consideraron insuficientes pancreáticos a aquellos con concentración menor de 200 µg/g⁽¹⁴⁾. La dosis diaria que recibían los pacientes de vitaminas A, E y D se cuantificó en forma de UI/día, salvo para la vitamina A, que se expresó también en forma de actividad equivalente del retinol (RAE) (1 UI de vitamina A equivale a 0,33 µg RAE)⁽¹⁵⁾.

Se cuantificaron los niveles de vitamina A en forma de retinol sérico, la vitamina E en forma α-tocoferol sérico y la vitamina D en forma de 25 OH vitamina D sérico. Los valores de retinol y α-tocoferol se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Mientras que los niveles de 25 OH vitamina D mediante radioinmunoensayo. Los niveles de retinol y α-tocoferol se compararon con la población de referencia NHANES⁽¹⁶⁾ y se clasificaron los niveles de vitaminas A y E en deficientes (<P5), normales (P5-P95) y elevados (>P95). Consideramos los niveles de 25 OH vitamina D insuficientes cuando se encontraban por debajo de 30 ng/ml⁽¹⁷⁾.

Los datos recogidos fueron exportados a un programa estadístico de manejo de datos (STATA versión 13.0). Se aplicaron técnicas estadísticas básicas del análisis descrip-

TABLA II. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS Y DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS 126 PACIENTES ANALIZADOS.

Ítem	Valor
Sexo	62 (49,2%) F; 64 (50,8%) M
Edad: mediana (rango intercuartílico)	14,2 (11,5 - 17,2) años
Grupos edad	
– Pediátrica (< 18 años)	101 (80,2%)
– Adultos (≥ 18 años)	25 (19,8%)
Mutación CFRT	
– Homocigoto Delta F	52 (41%)
– Heterocigoto Delta F	58 (46%)
– Otras mutaciones	16 (13%)
Suficientes pancreáticos	16 (13%)
IMC: mediana (rango intercuartílico)	
– < 18 años	-0,58 (-1,08 - 0,04) z score
– ≥ 18 años	21,8 (20,2 - 22,9) kg/m ²
Estado nutricional	
– Desnutridos	19 (15,7%)
– Normonutridos	102 (84,3%)

tivo para el estudio. Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson y de Spearman para analizar el comportamiento conjunto de las variables cuantitativas. Se aplicaron pruebas t de dos colas para comparación de medias de 2 grupos, así como ANOVA de un factor y pruebas *post-hoc* de Bonferroni para la comparación de medias de tres o más grupos. Para comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi cuadrado. En el caso de que algunas de las variables incumplieran alguno de los requisitos de normalidad, fueron aplicadas pruebas no paramétricas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaron valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reunió un grupo de 126 pacientes con FQ de entre 5 y 39 años de edad (mediana 14,2), el 51% de ellos eran varones. En la Tabla II se recogen las principales características de la serie.

Las dosis administradas de vitaminas liposolubles se resumen en la tabla III. Todos los pacientes, a excepción de 6 casos con suficiencia pancreática, recibían suplementación diaria con vitaminas. Las dosis administradas se encontraban dentro de las recomendaciones actuales de las sociedades científicas en el 96% de los casos. Dos pacientes recibían una

TABLA III. DOSIS DIARIA DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES ADMINISTRADAS EN AQUELLOS PACIENTES QUE RECIBÍAN SUPLEMENTACIÓN Y NIVELES SÉRICOS DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES DE TODOS LOS PACIENTES DE LA MUESTRA.

	N	Mediana (rango intercuartílico)
Dosis de vitaminas administradas		
- Vitamina A (UI/día)	120	3000 (1944 - 3734)
- Vitamina A (μg RAE/día)	120	990 (641 - 1232)
- Vitamina D (UI/día)	120	978 (800 - 1375)
- Vitamina E (UI/día)	120	223 (200 - 578)
Niveles séricos de vitaminas		
- Retinol (μg /dl)	126	49 (36 - 61)
- 25 OH vitamina D (ng/ml)	126	31 (23 - 39)
- α -tocoferol (μg /ml)	126	9 (6 - 11)

N= Número de pacientes.

dosis diaria de vitamina E más elevada de la recomendada, otros 2 recibían dosis más elevadas de vitamina A y uno más recibía dosis de vitamina A por debajo de lo recomendado.

El 56% de los pacientes presentaba deficiencia de al menos una vitamina liposoluble y hasta el 17% presentaban niveles insuficientes en dos de ellas. La más frecuentemente afectada fue la vitamina D (48%) seguida de la E (16%) y por último la vitamina A (11%) (Figs. 1 a 3). El 35% tenían niveles séricos por encima del P95 comparado con la población de referencia, siendo en este caso el retinol el más frecuente (25%) seguido del α -tocoferol (15%). Los niveles séricos de vitaminas liposolubles se resumen en la tabla III.

Dieciséis pacientes (13%) eran suficientes pancreáticos. Su edad estaba comprendida entre 6 y 38 años, con una mediana de 13 y la mitad eran varones. Ninguno de los 16 pacientes suficientes pancreáticos era homocigoto para la mutación DF. La mayor parte de los pacientes, 11/16 (69%), eran heterocigotos para la mutación DF, mientras que el resto no presentaba en ninguno de sus alelos dicha mutación.

La mediana (Md) de 25 OH vitamina D era más elevada en los pacientes suficientes pancreáticos comparados con los insuficientes: 34 rango intercuartílico (RI) 31,43 vs 28 RI 23,38 ng/ml ($p=0,035$). Se observó una correlación positiva entre los niveles de elastasa fecal y los niveles séricos de 25 OH vitamina D ($r=0,2985$ $p=0,030$). Los pacientes heterocigotos para la mutación DF508 tenían niveles más altos de 25 OH vitamina D que los homocigotos: Md 33 RI 25,36 vs Md 25 RI 19,35 ng/ml ($p=0,001$).

La proporción de pacientes con algún grado de deficiencia vitamínica fue mayor en los pacientes adultos que en los menores de 18 años: 76% vs 51% ($p=0,022$). Los pacientes mayores de 18 años tenían niveles séricos más bajos de 25

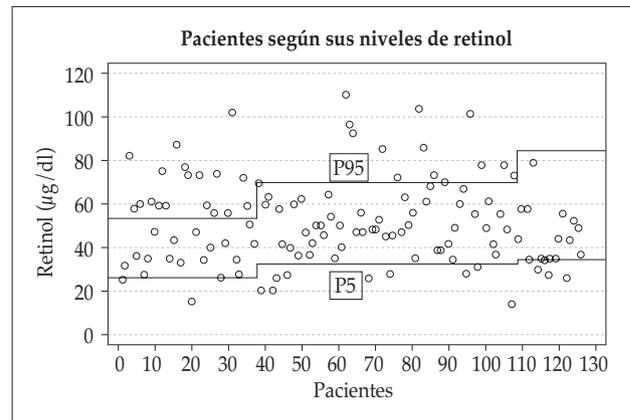


Figura 1. Niveles séricos de retinol de los pacientes del estudio clasificados según los valores de referencia de la población NHANES⁽¹⁶⁾.

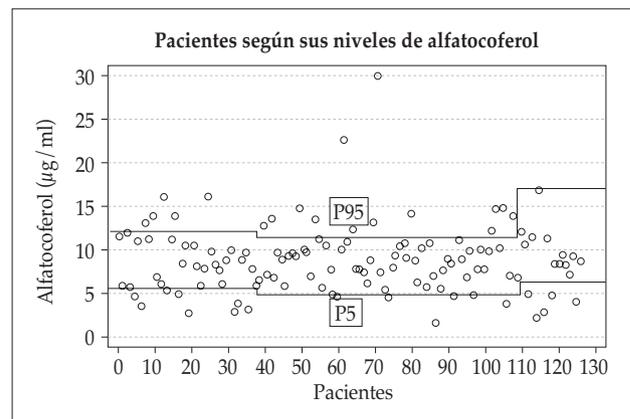


Figura 2. Niveles séricos de α -tocoferol de los pacientes del estudio clasificados según los valores de referencia de la población NHANES⁽¹⁶⁾.

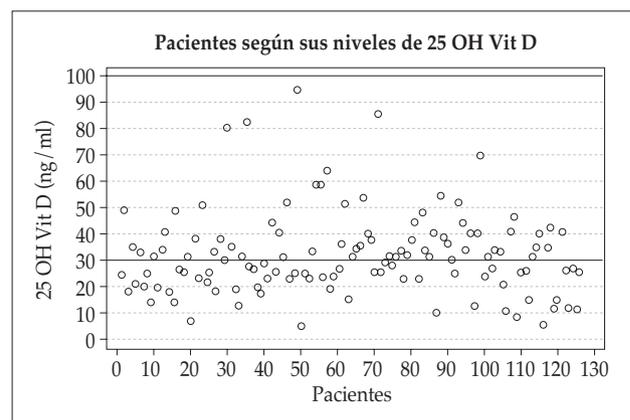


Figura 3. Niveles séricos de 25 OH vitamina D de los pacientes del estudio clasificados según las recomendaciones de la Fundación Norteamericana de FQ⁽¹⁷⁾.

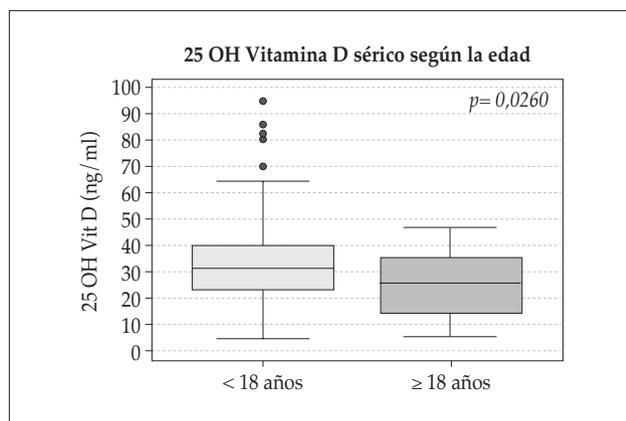


Figura 4. Niveles de 25 OH vitamina D sérico de los pacientes clasificados según su edad.

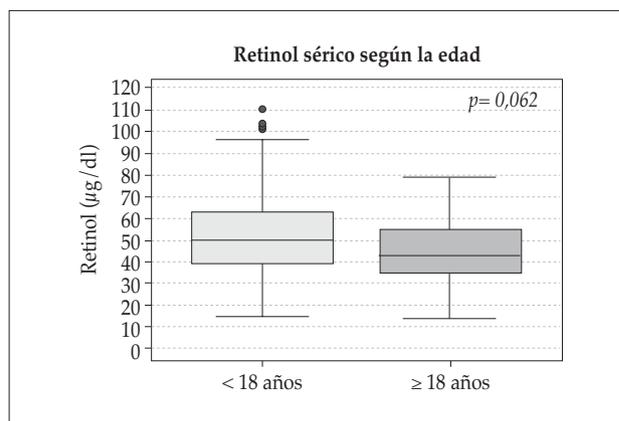


Figura 5. Niveles de retinol sérico de los pacientes clasificados según su edad.

OH vitamina D Md 26 RI 15,35 vs Md 31 RI 23,40 ng/ml ($p=0,0260$) y retinol Md 43 RI 35,55 vs Md 50 RI 39,63 µg/dl ($p=0,062$) que los pacientes en edad pediátrica (Figs. 4 y 5).

series la adherencia al tratamiento no llega al 50% y este hecho es todavía más acusado para determinados tipos de tratamiento como son los suplementos vitamínicos en los pacientes adultos^(18,19).

DISCUSIÓN

A pesar de recibir una suplementación adecuada, más de la mitad de nuestros pacientes no alcanzaron unos niveles óptimos de vitaminas liposolubles. Si esta circunstancia se perpetuara en el tiempo, podría acarrear importantes consecuencias desde el punto de vista nutricional así como favorecer el desarrollo de comorbilidades relacionadas con el metabolismo óseo e hidrocarbonado⁽⁸⁾.

A la hora de analizar el estado vitamínico debemos tener en cuenta varios factores, como son el método utilizado para su monitorización, el estado clínico del paciente o la suplementación que estaba recibiendo en ese momento. Como era de esperar, los pacientes suficientes pancreáticos tenían niveles séricos de vitaminas más elevados que los insuficientes y se observó una correlación positiva entre la elastasa y los niveles séricos de vitaminas. En la misma línea los pacientes heterocigotos para la mutación DF, así como los portadores de mutaciones moderadas con un efecto menor sobre la función CFTR (grupo IV y V), tenían niveles más elevados de vitamina D.

Otro factor a tener en cuenta es la edad; nuestros pacientes adultos presentaban una mayor proporción de déficit vitamínicos. Son varias las circunstancias que podrían explicar este fenómeno, por un lado a mayor edad la enfermedad pulmonar avanza y aumenta de forma considerable el estrés oxidativo. Sin embargo, no debemos olvidarnos de la importancia del cumplimiento terapéutico. En algunas

Vitamina A

Entre el 40-50% de los pacientes con FQ presentan déficit de vitamina A al diagnóstico (20). Sin embargo, tras 10 años de seguimiento, con la suplementación adecuada, el 95% presentará cifras de retinol sérico por encima de 20 µg/dl⁽⁴⁾. En nuestro caso más del 10% tenían niveles de retinol por debajo del P5 comparado con la población de referencia.

Estudios recientes han demostrado que niveles elevados de vitamina A se asocian con una mejoría de la función pulmonar^(5,6) y algunos autores recomiendan mantener niveles de retinol por encima de 35 µg/dl con el objetivo de disminuir las sobreinfecciones pulmonares⁽⁷⁾. Por este motivo decidimos utilizar puntos de corte más elevados de retinol (entre 25 y 34 µg/dl) que justifican nuestra mayor proporción de pacientes con deficiencia de vitamina A comparado con otras series.

Por otra parte, el manejo nutricional más agresivo y la suplementación excesiva de vitaminas podrían dar lugar a cuadros de intoxicación u otros problemas por exceso. A pesar de recibir la suplementación adecuada (excepto en 2 casos), nuestros pacientes tenían niveles medios de retinol sérico en torno a 52 µg/dl, cifras más elevadas que la población sana, alcanzando hasta en un 25% valores por encima del P95. Dicha circunstancia ha sido recientemente publicada por Graham-Maar⁽¹⁰⁾ y Maqbool⁽⁹⁾, quienes diseñaron dos estudios en los que se comparaban las ingestas de vitamina A y los niveles de retinol sérico de un total de 151 pacientes entre 8 y 25 años insuficientes pancreáticos con

FQ. Estos resultados ponen de manifiesto la elevada ingesta de vitamina A en los pacientes fibróticos comparados con la población sana, con una repercusión variable en los niveles séricos de retinol. Sin embargo, existen múltiples limitaciones a la hora de definir qué pacientes con FQ están en riesgo de desarrollar problemas por toxicidad de la vitamina A.

Por un lado, desde el punto de vista de la monitorización sérica, la utilización del retinol ha demostrado ser un buen biomarcador para el defecto pero no tanto para el exceso. Existen varios casos publicados de intoxicación por vitamina A y en ellos los niveles de retinol sérico eran normales⁽²¹⁾. Este hecho se debe a que el retinol se acumula a nivel de los hepatocitos, de tal forma que salen a la circulación sistémica cuando existe riesgo de deficiencia (circunstancia que se produce cuando las cifras de retinol a nivel hepático descienden por debajo de 20 $\mu\text{g/g}$); sin embargo, con cifras superiores se mantiene almacenado en el hígado, de tal forma que sus niveles séricos apenas sufren variaciones^(22,23).

Respecto a los dosis administradas, se han reportado varios casos en la literatura de toxicidad por vitamina A en pacientes sanos y en ellos las ingestas eran al menos de 1.500 $\mu\text{g/día}$ ⁽²⁴⁾ y generalmente superiores a 5.500 $\mu\text{g/día}$ ⁽²²⁾, cifras más altas que las que actualmente reciben nuestros pacientes (media 1.090 $\mu\text{g/día}$). También se debe especificar el tipo de suplementación, nuevas formulaciones de polivitamínicos para los pacientes con FQ ofrecen la mayor parte de vitamina A en forma de β -carotenos^(25,26). Este tipo de formulaciones no elevan los niveles séricos de retinol debido a que los β -carotenos son provitaminas A que controlan la conversión a retinol disminuyendo así el riesgo de hipervitaminosis⁽²⁷⁾.

Todos estos datos ponen de manifiesto el riesgo potencial de toxicidad por excesiva ingesta de vitamina A en los pacientes con FQ, sin embargo consideramos que es difícil conocer realmente en qué pacientes deberíamos limitar o disminuir la suplementación con dicha vitamina. La utilización de marcadores de toxicidad tanto clínicos (osteoporosis, fracturas) como analíticos (transaminasas, calcio, fosfatasa alcalina), junto con el estudio de nuevos marcadores séricos como los esteres de retinil, pudieran ser de ayuda a la hora de tomar este tipo de decisiones.

Vitamina D

Analizar el estatus de vitamina D en estos pacientes es complejo debido a los múltiples factores que condicionan sus niveles, como son: la raza, la exposición solar, la suplementación que reciben y principalmente el método utilizado para su monitorización. En nuestro estudio, prácticamente la mitad de nuestros pacientes presentaban cifras de 25 OH

vitamina D sérica por debajo de 30 ng/ml. Dicha circunstancia se asemeja a otras series publicadas donde se observa cómo entre el 30-90% de los pacientes con FQ presentan niveles de vitamina D insuficientes^(28,29).

La vitamina D3 (colecalfiferol) ha desplazado a la vitamina D2 (ergocalciferol) como forma de administración de vitamina D tanto para el tratamiento como para la suplementación en los pacientes con FQ. La vitamina D3 es capaz de elevar más y mantener de forma más prolongada los niveles séricos de vitamina D que la vitamina D2⁽³⁰⁾. Khazai comparó la eficacia de la utilización de vitamina D3, D2 y radiación ultravioleta en el tratamiento de pacientes fibróticos adultos con déficit de vitamina D. A igualdad de dosis, la vitamina D3 se mostró como el tratamiento más eficaz⁽³¹⁾.

Los posibles efectos beneficiosos de la vitamina D para el metabolismo mineral óseo⁽³²⁾, el retraso en la aparición de los trastornos glucídicos⁽⁸⁾ y la disminución de sobreinfecciones pulmonares^(33,34), han conducido a la Fundación Norteamericana de FQ a recomendar para estos pacientes mantener niveles de 25 OH vitamina D por encima de 30 ng/ml⁽¹⁷⁾. La suplementación actual con vitamina D es evidentemente insuficiente. La utilización de políticas más agresivas con dosis de vitamina D más elevadas (3.000-4.000 UI/Día)⁽³⁵⁾, el aumento de la exposición solar, la utilización de vitamina D3 y la optimización del tratamiento enzimático sustitutivo podrían ayudarnos a alcanzar este objetivo.

En general, las dosis utilizadas para la suplementación con vitamina D son bastante seguras. Son pocos los casos publicados de intoxicación por vitamina D en FQ⁽³⁶⁾. En nuestro estudio ningún paciente superó los 100 ng/ml de 25 OH vitamina D, por lo que no se encontraron pacientes en riesgo de desarrollar problemas por toxicidad⁽¹⁷⁾.

Vitamina E

Existen pocas series publicadas que analicen el estatus de la vitamina E en los pacientes con FQ y cada una de ellas suele utilizar tanto variables como puntos de corte diferentes para definir su deficiencia. Huang⁽³⁷⁾, en 69 pacientes con edades comprendidas entre los 7 y 10 años que recibían una media de 224 mg al día de vitamina E y utilizando el α -tocoferol y el cociente α -tocoferol/colesterol séricos, se encontró únicamente un 4% de pacientes con cifras de vitamina E por debajo del percentil 5. Feranchak⁽⁴⁾ en pacientes con FQ diagnosticados mediante *screening* neonatal, observó cómo entre el 6 y el 15% de los niños mayores de un año durante 10 años de seguimiento, presentaban deficiencia de vitamina E definida como *ratio* α -tocoferol/lípidos totales menor de 0,8 mg/g. Nuestros datos se asemejan más a la última serie comentada. Si analizamos los niveles de vitamina E

utilizando α -tocoferol comparado con la población NHANES hasta el 16% tenía valores por debajo del percentil 5.

Si tenemos en cuenta que los pacientes con FQ tienen valores bajos de colesterol, la utilización del α -tocoferol sérico podría falsear los niveles de vitamina E. Por lo tanto, parece más correcto utilizar *ratios* como el α -tocoferol/lípidos totales o el cociente α -tocoferol/colesterol, siendo más preciso el primero aunque, sin embargo, menos accesible en la práctica clínica habitual.

Por otra parte, la comparación del *ratio* α -tocoferol/colesterol con la población sana podría sobreestimar los valores de vitamina E, debido a que los pacientes con FQ tienen valores de colesterol más bajos que la población general. Si utilizamos el punto de corte para el *ratio* α -tocoferol/colesterol de 5,4 mg/g propuesto por algunos autores⁽³⁸⁾, el porcentaje de pacientes con déficit de vitamina E aumentaría en la serie de Huang hasta el 15% y se asemejaría bastante a nuestros resultados y al resto de series publicadas.

En resumen consideramos que la suplementación con vitaminas liposolubles en los pacientes con FQ sigue siendo un problema sin resolver. Las recomendaciones actuales no son suficientes para alcanzar un estatus vitamínico adecuado en nuestros pacientes. El uso de polivitamínicos con formulaciones específicas para esta entidad, mejorar la adherencia al tratamiento, optimizar el tratamiento enzimático sustitutivo y la actualización de las guías de práctica clínica existentes, deberían constituir las bases sobre las que deberíamos apoyarnos para tratar de revertir esta situación.

BIBLIOGRAFÍA

- Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Federación española contra la fibrosis quística. 2001: 11-14. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>. Fecha de acceso 4 de Agosto 2014.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14: 574-81.
- 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. *J Pediatr*. 2008; 153: 554-9.
- Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr*. 1999; 135: 601-10.
- Aird FK, Greene SA, Ogston SA, Macdonald TM, Mukhopadhyay S. Vitamin A and lung function in CF. *J Cyst Fibros*. 2006; 5: 129-31.
- Rivas-Crespo MF, González Jiménez D, Acuña Quirós MD, Sojo Aguirre A, Heredia González S, Díaz Martín JJ, et al. High serum retinol and lung function in young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 657-62.
- Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 347-53.
- Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia*. 2011; 54: 3007-15.
- Maqbool A, Graham-Maar RC, Schall JJ, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin A intake and elevated serum retinol levels in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008; 7: 137-41.
- Graham-Maar RC, Schall JJ, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 174-82.
- Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago; 2004. p. 1-31.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002; 1: 51-75.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 246-59.
- Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 563-8.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14: 574-81.
- Second national report on biochemical indicators of diet and nutrition in the US population. NHANES 2003-2006 Data Files, National Health and Nutrition Survey Data. Hyattsville, MD: Public Health Survey, Center for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/Nutrition_Book_complete508_final.pdf#zoom=100. Fecha de acceso 4 de Agosto 2014.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1082-93.
- Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008; 7: 359-67.
- Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 450-8.
- Madarasi A, Lugassi A, Greiner E, Holics K, Biró L, Mozsáry E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab*. 2000; 44: 207-11.

21. Hayman RM, Dalziel SR. Acute vitamin A toxicity: A report of three paediatric cases. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48: E98-100.
22. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001. p. 82-161.
23. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 191-201.
24. Melhus H, Michaëlsson K, Kindmark A, Bergström R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 770-8.
25. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10: 31-6.
26. Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejczuk E, Pawlitzak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutr Res*. 2011; 31: 509-18.
27. Papas KA, Sontag MK, Pardee C, Sokol RJ, Sagel SD, Accurso FJ, et al. A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008; 7: 60-7.
28. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JJ, 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: 1694-9.
29. 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. *J Pediatr*. 2008; 153: 554-9.
30. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. VitaminD2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5387-91.
31. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2037-43.
32. 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: 1014-20.
33. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an antimicrobial and anti-inflammatory therapy for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15: 154-62.
34. 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. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 198-204.
35. Brodli 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: 982-4.
36. Cialdella P, Carella F. Hypervitaminosis D: case report of pediatric osteoporosis secondary to cystic fibrosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8: 66-8.
37. Huang SH, Schall JJ, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr*. 2006; 148: 556-9.
38. 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.