



Original/*Vitaminas*

Vitamina D y colonizaciones pulmonares crónicas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística

David González Jiménez¹, Rosana Muñoz Codoceo², María Garriga García³, Manuel Molina Arias⁴, Marina Álvarez Beltrán⁵, Ruth García Romero⁶, Cecilia Martínez Costa⁷, Silvia María Meavilla Olivás⁸, Luis Peña Quintana⁹, Silvia Gallego Gutiérrez¹⁰, José Manuel Marugán de Miguelsanz¹¹, Lucrecia Suárez Cortina³, Esperanza Natividad Castejón Ponce⁸, Rosaura Leis Trabazo¹², Fayna Martín Cruz⁹, Juan José Díaz Martín¹ y Carlos Bousoño García¹

¹Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ²Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ³Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁴Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁵Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁶Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁷Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. ⁸Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona. ⁹Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria. ¹⁰Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. ¹¹Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ¹²Gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España.

Resumen

Introducción y objetivos: conocer la situación en la que se encuentran los pacientes con fibrosis quística en relación con sus niveles de vitamina D y su asociación con las colonizaciones pulmonares crónicas.

Material y métodos: estudio multicéntrico transversal. Participaron 12 hospitales nacionales. De noviembre a abril del 2012 al 2014 se incluyeron 377 pacientes con fibrosis quística. Se consideraron insuficientes niveles de vitamina D < 30 ng/ml. Presentar al menos dos cultivos positivos en el último año fue considerado un criterio de colonización crónica.

Resultados: los pacientes tenían una mediana de edad de 8,9 años (2 meses—20 años). Un 65% presentaban niveles insuficientes de vitamina D. Se observó una correlación inversa entre edad y niveles de vitamina D ($r = -0,20$ $p < 0,001$). Los diagnosticados por cribado eran más jóvenes y tenían niveles de vitamina D más altos. Los niveles de vitamina D presentaron una correlación inversa con el número de colonizaciones pulmonares ($r = -0,16$ $p = 0,0015$). Ajustando por edad, función pancreática y diagnóstico mediante cribado, la colonización por *S. Aureus* en menores de seis años y por *Pseudomonas sp.* en los mayores de esa edad, incrementaban el riesgo de presentar niveles insuficientes de vitamina D: OR 3,17 (IC95% 1,32-7,61) ($p = 0,010$) y OR 3,77 (IC95% 1,37-10,37) ($p = 0,010$), respectivamente.

VITAMIN D AND CHRONIC LUNG COLONIZATION IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULTS CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Abstract

Introduction and objectives: evaluate vitamin D status and its association with chronic lung colonisation in Cystic Fibrosis patients.

Material and methods: descriptive cross-sectional multicenter study. From November 2012 to April 2014, at 12 national hospitals, 377 patients with Cystic Fibrosis were included. Vitamin D levels < 30 ng/ml were classified as insufficient. Chronic colonisation was considered if they had at least two positive cultures in the past year.

Results: the median age was 8.9 years (2 months to 20 years). 65% had insufficient levels of vitamin D. There was an inverse correlation between age and vitamin D levels ($r = -0.20$ $p < 0.001$). Those diagnosed by screening, were younger and had higher levels of vitamin D. There was an inverse correlation between the number of colonisations and vitamin D levels ($r = -0.16$ $p = 0.0015$). Adjusting for age, pancreatic status and diagnosis by screening, colonization by *S. aureus* in <6 years and *Pseudomonas sp.* in > 6 years, increased the risk of insufficient levels of vitamin D: OR 3.17 (95% CI 1.32 to 7.61) ($p = 0.010$) and OR 3.77 (95% CI 1.37 to 10, 37) ($p = 0.010$), respectively.

Correspondencia: David González Jiménez.
C/ Gloria Fuertes N.º5; 4.ºA cp 33204 Gijón, Asturias.
E-mail: Domixixon@gmail.com

Recibido: 20-VI-2015.
Aceptado: 26-VII-2015.

Conclusiones: a pesar de una suplementación adecuada, más de la mitad de nuestros pacientes no alcanzan niveles óptimos de vitamina D. La colonización crónica por *Pseudomonas sp.* en escolares y adolescentes y por *S. Aureus* en lactantes y preescolares se asocia de forma independiente con la deficiencia de vitamina D.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:1629-1635)

DOI:10.3305/nh.2015.32.4.9503

Palabras clave: *Vitamina D. Fibrosis quística. Colonización pulmonar.*

Abreviaturas

FQ: Fibrosis Quística.

IMC: Índice de masa corporal.

IP: Insuficiencia pancreática exocrina.

SP: Suficiencia pancreática exocrina.

MD: Mediana.

RI: Rango intercuartílico.

SAMR: *Staphylococcus Aureus* resistente a Meticilina.

VDBP: Proteína transportadora de vitamina D.

Introducción

La deficiencia de vitamina D en pacientes con Fibrosis Quística (FQ) es muy frecuente. Entre un 40 y 90% tienen niveles séricos insuficientes de 25 OH vitamina D (<30 ng/ml)^{1,2}, siendo un 15-20% los que presentan déficit grave, con cifras por debajo de 15 ng/ml³. Son múltiples los factores que explican esta circunstancia: ingesta insuficiente de vitamina D, menor absorción debido a la insuficiencia pancreática, alteraciones en la hidroxilación hepática, disminución de la proteína transportadora de la vitamina D así como disminución de la síntesis por menor exposición solar⁴.

No existe un consenso sobre cuál es el tratamiento más adecuado cuando los pacientes presentan niveles deficientes de vitamina D. A igualdad de dosis, la vitamina D3 (colecalfiferol) comparada con la vitamina D2 (ergocalciferol) tiene un mayor efecto sobre los niveles séricos y además dicho efecto es más prolongado en el tiempo^{5,6}. Existen distintas pautas de administración (diaria, en bolos semanales o mensuales, pauta stoss...), sin embargo no existe evidencia suficiente para recomendar una u otra pauta^{7,8}.

Estudios recientes sugieren que la vitamina D puede tener un rol en el crecimiento y desarrollo pulmonar. Según los datos del NHANES III los adultos jóvenes con niveles elevados de vitamina D tienen mejor función pulmonar⁹. En niños sanos la deficiencia de vitamina D se ha asociado con un incremento del riesgo de presentar infecciones virales así como, infecciones respiratorias severas¹⁰. Un estudio aleatorizado controlado con placebo en niños escolares

Conclusions: despite adequate supplementation, more than half of our patients did not achieve optimal levels of vitamin D. Regardless of age, diagnosis by screening or pancreatic status, chronic colonization by *Pseudomonas sp.* in children and adolescents and *S. Aureus* in infants and preschoolers increases the risk of developing vitamin D deficiency in these patients.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:1629-1635)

DOI:10.3305/nh.2015.32.4.9503

Key words: *Vitamin D. Cystic Fibrosis. Lung colonization.*

demonstró como el tratamiento con vitamina D disminuía la incidencia de infección por gripe durante el periodo epidémico¹¹.

Basándose en las guías actuales, se diseñó un estudio transversal con el objetivo de conocer el estatus de la vitamina D en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con FQ en nuestro país, así como describir la asociación entre dicha vitamina y las colonizaciones pulmonares crónicas en estos pacientes.

Material y métodos

Estudio multicéntrico descriptivo y transversal. Del 1 de noviembre de 2012 al 30 de abril del 2014 durante los meses de noviembre a abril, se incluyeron pacientes con FQ menores de 21 años en 12 hospitales universitarios nacionales.

Cada paciente se identificó con un código asignado al hospital y al caso, registrándose su fecha de nacimiento, sexo, raza, el estudio genético del gen CFTR, así como, si habían sido diagnosticados mediante cribado neonatal.

Los investigadores obtuvieron directamente de cada paciente, descalzo y en ropa interior, el peso y talla matutinos mediante instrumentos con precisión de 50 gr y 0,5 cm respectivamente, calculando el índice de masa corporal (IMC). Todos los datos somatométricos fueron tipificados (z-score) según las referencias de la Fundación Orbegozo¹². 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 <Percentil 10 (equivalente a z-score de -1,28) y los adultos que presentaron un IMC <19 kg/m²^{13,14}.

La función pancreática se estudió mediante la determinación de los niveles fecales de Elastasa-1 (E-1). Se consideraron insuficientes pancreáticos (IP) a aquellos con concentración menor de 200 µg/g¹⁵.

La dosis diaria que recibían los pacientes de vitaminas D se cuantificó en forma de UI/día y los niveles de vitamina D en forma de 25 OH vitamina D sérico. Niveles de 25 OH vitamina D menores de 30 ng/ml se consideraron insuficientes¹⁶.

Tabla I
Principales características y datos antropométricos de los 377 pacientes analizados

Item	Valor
Sexo	173 (45,9%) F; 204 (54,1%) M
Edad (Mediana (Rango Inter cuartílico))	
Raza	
Caucásica	358 (95%)
Magrebí	5 (1%)
Árabe	4 (1%)
Otras	10 (3%)
Grupos edad	
Menores de 2 años	50 (13%)
Entre 2 y 10 años	165 (44%)
Mayores de 10 años	162 (43%)
Mutación CFRT	
Homocigoto Delta F	116 (31%)
Heterocigoto Delta F	188 (50%)
Otras mutaciones	73 (19%)
Suficientes pancreáticos	86 (23%)
Cribado neonatal	184 (49%)
IMC (Mediana (Rango Inter cuartílico))	
Menores de 18 años	-0,37 (-0,08 - 0,16) z score
Adultos (>=18 años)	20 (18,1 - 22,) kg/m ²
Estado nutricional	
Desnutridos	29 (8%)
Normonutridos	346 (92%)

Las secreciones respiratorias se obtuvieron mediante cultivo de esputo convencional. En aquellos pacientes en los que no se pudo conseguir espontáneamente, la muestra se obtuvo mediante exudado naso-faríngeo (<6 años) o esputo inducido con suero salino hipertónico (>6 años). Se consideró colonización crónica si durante el año previo, se obtuvieron al menos 2 cultivos positivos del mismo germen separados al menos un mes¹⁷.

Los datos recogidos fueron exportados a un programa estadístico de manejo de datos (STATA versión 13.0). Se aplicaron técnicas estadísticas básicas del análisis descriptivo 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. Para analizar la asociación entre vitamina D y colonizaciones pulmonares se realizó un análisis de regresión logística con ajuste multivariante. 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 377 pacientes con FQ de entre 0 y 21 años de edad, mediana (Md) 8,9. En la Tabla I se recogen las principales características y datos antropométricos de los 377 pacientes analizados.

El 9% de los pacientes, todos ellos suficientes pancreáticos, no recibían suplementación diaria con vitamina D. En aquellos que si la recibían, la mediana de dosis fue de 900 UI/día de vitamina D [Rango Inter cuartílico (RI) 666 -1600 UI/día]. Atendiendo a las recomendaciones de la guía Europea de FQ, un 47% recibía dosis adecuadas de vitamina D, un 49% dosis superiores y el 4% inferiores a las recomendadas. Utilizando el documento de consenso de la Fundación Norteamericana de FQ, estos porcentajes fueron respectivamente del 47, 30 y 21 %.

Los niveles de vitamina D se encontraban entre 8 y 72 ng/ml con una Md de 26 ng/ml (RI 20-32,5 ng/ml). El 65% tenían niveles insuficientes y en un 23% de los casos, eran inferiores a 20 ng/ml.

Se observó una correlación inversa entre la edad y los niveles de vitamina D ($r=-0,20$ $p<0,001$). Los mayores de 10 años tenían niveles más bajos: 25,2 (IC95% 23,6-26,7) ng/ml que aquellos entre 2-10 años: 28,4 (IC95% 26,9-30,0) ng/ml ($p=0,012$) y que los menores de 2 años: 30,2 (IC 95% 27,3-33,2) ng/ml ($p=0,007$). Los diagnosticados mediante cribado neonatal eran más jóvenes: 7,1 (IC95% 6,4-7,8) años vs 10,9 (IC95% 10,3-11,7) años ($p<0,001$) y tenían niveles más altos de vitamina D: 28,5 (IC95% 26,9-30,0) ng/ml vs 26,1 (IC95% 24,7-27,5) ng/ml ($p=0,027$). La proporción de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D fue menor en los suficientes pancreáticos (SP): 53% vs 68% ($p=0,011$).

El 61% de los pacientes tenían al menos colonización crónica por un germen. El germen mas frecuentemente aislado fue S. Aureus en 118 ocasiones (28%) seguido de Pseudomonas sp. en 76 pacientes (18%) y S. Aureus resistente a Meticilina (SAMR) en 52 pacientes (12%). En los menores de 6 años, el 43% no estaba colonizado y los gérmenes más frecuentemente aislados fueron: S.Aureus en 34 pacientes (27%), seguido de Pseudomonas sp. y SAMR en 11 pacientes (9%) y Haemophilus influenzae en 8 pacientes (6%). En los mayores de 6 años, el 19% no estaba colonizado y los gérmenes más frecuentes fueron S. Aureus en

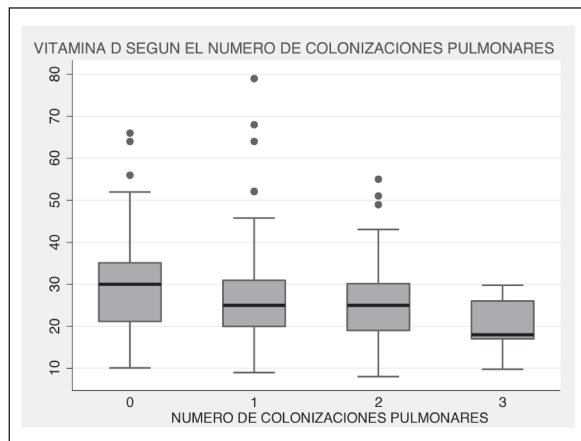


Fig. 1.—Niveles de vitamina D según el número de colonizaciones pulmonares. Jonckheere-Terpstra test ($p=0,0004$).

84 pacientes (28%) seguido de *Pseudomonas* sp. en 65 pacientes (22%) y SAMR en 41 pacientes (14%).

Se encontró una correlación inversa entre el número de colonizaciones y los niveles de vitamina D ($r=-0,16$ $p=0,0015$) (Figura 1). Los colonizados por *Pseudomonas* sp. y *S. Aureus* tenían niveles más bajos que los no colonizados: 24,1 (IC95% 22,1-26,2) ng/ml y 25,0 (IC95% 23,4 y 26,5) ng/ml vs 29,9 (IC95% 27,7-31,7) ng/ml ($p=0,001$). (Figura 2).

Ajustando por edad, función pancreática y diagnóstico mediante cribado, la colonización por *S. Aureus* en los < 6 años y por *Pseudomonas* sp. en los > 6 años, incrementaban el riesgo de presentar niveles insuficientes de vitamina D: OR 3,17 (IC95% 1,32-7,61) ($p=0,010$) y OR 3,77 (IC95% 1,37-10,37) ($p=0,010$), respectivamente.

Discusión

En nuestro estudio hemos demostrado como a pesar de recibir una suplementación según las recomendaciones actuales, un elevado porcentaje de pacientes con FQ mantienen niveles insuficientes de vitamina D. La edad, la función pancreática, el tipo de diagnóstico, así como las colonizaciones pulmonares constituyen factores modificadores de los niveles séricos de vitamina D en estos pacientes.

– Estatus de vitamina D en Fibrosis Quística.

La deficiencia de vitamina D en pacientes con FQ es muy frecuente. Rovner² en 101 pacientes entre 8 y 25 años de raza blanca que recibían una suplementación diaria de 800 UI, encontró un 7% de pacientes con valores por debajo de 11 ng/ml y hasta un 90% con niveles insuficientes (< 30 ng/ml). Asimismo, observó que los valores de vitamina D en verano eran más altos que en invierno y primavera. Green¹ en 262 pacientes con FQ menores de 21 años observó cómo entre

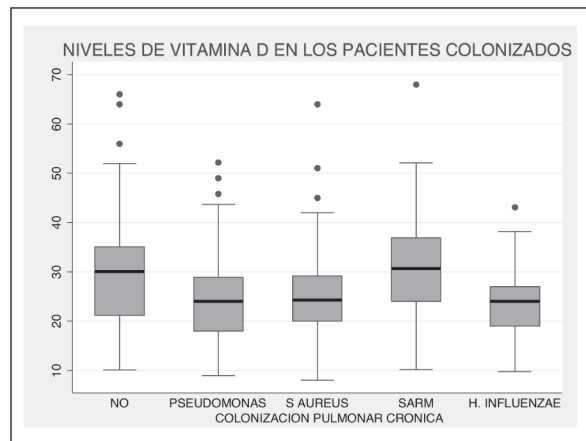


Fig. 2.—Niveles de vitamina D en los pacientes según que germen colonice la vía respiratoria inferior.

el 50 y 86% tenían niveles insuficientes de vitamina D. Nuestros datos muestran una ligera mejoría (más del 60% de los pacientes tenían niveles insuficientes y una de cada cuatro tenían niveles por debajo de 20 ng/ml), mas si tenemos en cuenta que se obtuvieron en los meses con menor exposición solar. Sin embargo estos resultados siguen siendo claramente insuficientes.

Todos los IP y más de la mitad de los SP recibían suplementación con vitamina D. La práctica totalidad de nuestros pacientes recibían al menos la dosis recomendada según la guía Europea (entre 400 y 800 UI/día) y hasta el 50% recibían dosis superiores. Parece obvio que las recomendaciones de dicha guía se han quedado obsoletas y son insuficientes para alcanzar el objetivo marcado desde la Fundación Norteamericana (30 ng/ml). Por este motivo, algunos centros han cambiado su política de suplementación y comienzan a utilizar dosis de hasta 4000 UI/día de vitamina D, observando un importante incremento de sus niveles séricos¹⁸. En el último documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D publicado recientemente por la Fundación Norteamericana de FQ se recomienda una pauta diaria de Vitamina D3 más alta que en las guías publicadas anteriormente (400-2000 UI/Día), modificando la dosis administrada según los niveles séricos de 25 OH vitamina D. Sin embargo, se desconoce la eficacia de esta pauta en los pacientes con FQ¹⁶.

– Vitamina D y estado nutricional.

El estado nutricional de los pacientes con FQ ha mejorado en las últimas décadas. La utilización de un soporte nutricional más agresivo basado en el incremento del aporte calórico (desde el 120-150% en situación de estabilidad clínica hasta el 200% en las fases de infección broncopulmonar), así como los avances en la suplementación enzimática y la implementación del cribado neonatal, han contribuido a la mejora del estado nutricional de estos pacientes. Siguiendo esta línea, en

nuestro estudio únicamente un 8% cumplían criterios de desnutrición. Al igual que sucede en otras series, no hemos encontrado relación entre el estado nutricional de los pacientes y sus niveles de Vitamina D.

- Vitamina D en pacientes diagnosticados por cribado.

La implementación del cribado neonatal ha supuesto un cambio en el tratamiento y en el pronóstico de estos pacientes. Se ha demostrado que los diagnosticados mediante cribado tienen entre otros, mejor estado nutricional, función pulmonar, menores tasas de hospitalización y mayor supervivencia a largo plazo¹⁹.

Varios estudios han analizado el estatus vitamínico de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal^{3,20}. Al diagnóstico entre el 25-40% tenían niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/ml y hasta el 90% tenían niveles insuficientes. Sin embargo tras 2 años de seguimiento, más del 50% alcanzaban niveles óptimos de vitamina D, por lo que la respuesta a la suplementación parece más adecuada en estos pacientes. Estos resultados son concordantes con los de nuestro estudio, donde los niveles séricos de vitamina D fueron mejores en los diagnosticados mediante cribado. Un seguimiento más estrecho, la menor evolución de la enfermedad y el inicio precoz de la suplementación enzimática y vitamínica²¹ podrían justificar los mejores resultados en los diagnosticados mediante cribado.

- Vitamina D y edad.

A medida que aumenta la edad se produce una pérdida progresiva de la función pulmonar y aumenta de forma considerable el estrés oxidativo en estos pacientes. Por otra parte, en algunas series publicadas, la adherencia al tratamiento no llega al 50% y este hecho es todavía más acusado para los suplementos vitamínicos en los pacientes adolescentes y adultos^{22,23}. Estas circunstancias junto con la menor edad de los pacientes diagnosticados mediante cribado, pueden explicar el estatus de la vitamina D de los pacientes más jóvenes y la relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la edad en nuestro estudio.

- Vitamina D y función pancreática.

A pesar de recibir suplementación con enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles, los pacientes con IP tienen disminuida la capacidad de absorción de ercoliferol, así como la hidroxilación hepática de vitamina D²⁴. Por estos motivos los niveles séricos de dicha vitamina suelen ser estar disminuidos en estos pacientes. En nuestro caso, como cabía esperar, el estatus de la vitamina D fue mejor en los SP. Sin embargo, llama la atención la elevada proporción de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D en este grupo. Debemos recordar que aunque la absorción de grasas esté conservada en los SP, su función pancreática no

es completamente normal²⁵. Por otra parte, éste hallazgo también podría explicarse por la ausencia de suplementación con vitamina D en un porcentaje no desdeñable de pacientes (el 35% de los SP no recibían suplementación con vitaminas). A pesar de tener mejor pronóstico y presentar formas clínicas menos agresivas, si tenemos en cuenta las connotaciones negativas a largo plazo de presentar niveles insuficientes de vitamina D, quizá debería plantearse una suplementación específica para los SP, así como insistir en la importancia del chequeo periódico del estatus vitamínico en estos pacientes.

- Vitamina D y colonizaciones pulmonares.

En los últimos años se ha estudiado la asociación entre los niveles de vitamina D con las infecciones y colonizaciones pulmonares en pacientes con FQ. McCauley²⁶ 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 inferiores a 20 ng/ml. Sin embargo no encontró diferencias en la incidencia de primoinfección por *Pseudomonas*, aunque la mayoría de los pacientes del estudio ya estaban colonizados y por lo tanto el tamaño muestral era insuficiente para dicho análisis. En pacientes adultos con FQ, la administración de 250.000 UI de vitamina D tras presentar una hospitalización por sobreinfección pulmonar, disminuye la tasa de ingreso y la necesidad de antibioterapia intravenosa durante al menos un año²⁷.

Nuestros datos sugieren 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. Los pacientes colonizados por *Pseudomonas* sp y *S. Aureus* tenían niveles de vitamina D más bajos que los no colonizados. Estos resultados se asemejan a los publicados por Simoneau²⁸ en un estudio transversal de 148 niños entre 10 meses y 12 años, donde observó como la proporción de colonización por *Pseudomonas* sp era superior en los pacientes con niveles insuficientes de vitamina D.

A la hora de analizar la asociación entre la vitamina D y las colonizaciones pulmonares, debemos tener en cuenta que los gérmenes que colonizan las vías respiratorias inferiores de estos pacientes, varían a lo largo de la su enfermedad. De esta forma, la colonización por *Pseudomonas* sp se inicia desde edades tempranas, pero no es hasta la edad escolar cuando su aislamiento es exponencial, mientras que en el periodo preescolar y lactante predominan el *S. Aureus* y el *Haemophilus influenzae*²⁹. Por este motivo, realizamos un análisis estratificado por edad y ajustado por factores de confusión y modificadores como la función pancreática y el diagnóstico mediante cribado, observando como la colonización crónica por *S. Aureus* en los menores de 6

años, así como la colonización crónica por *Pseudomonas* sp en los niños mayores de 6 años incrementaban hasta 3 veces el riesgo de tener niveles insuficientes de vitamina D.

Estos resultados sugieren que la vitamina D puede tener un papel en el desarrollo de infecciones y colonizaciones pulmonares en pacientes con FQ. Para buscar una explicación plausible a estos resultados, debemos revisar los mecanismos moleculares y la acción inmunomoduladora que ejerce la vitamina D sobre distintos mediadores celulares y moleculares implicados en la respuesta inflamatoria frente a diversos estímulos³⁰. La expresión de la proteína transportadora de vitamina D (VDBP), tiene un importante efecto sobre la activación de sustancias proinflamatorias en los pacientes con FQ como son los neutrófilos y macrófagos. El VDBP promueve el reclutamiento de neutrófilos y su efecto quimiotáctico a través de la activación de los factores del complemento C5, contribuye a la activación de los macrófagos^{31,32}. Niveles elevados de VDBP en el esputo de pacientes con bronquiectasias sin FQ, se correlacionan con niveles elevados diversos mediadores inflamatorios como mieloperoxidasa, elastasa, IL8 e IL1 β ³³. Shah³⁴ y cols observaron como el tratamiento con vitamina D previene la actividad de la cascada inflamatoria C5/VDBP sugiriendo un mecanismo que podría reducir el reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea. Finalmente se ha demostrado la asociación entre la expresión de polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D como el Fok-I y el Taq-I con el aumento del riesgo de infecciones de vías respiratorias³⁵.

Nuestro estudio supone una de las series más amplias publicadas hasta la fecha que analiza el estatus de la vitamina D en pacientes con FQ, así como el primero en analizar la asociación entre la vitamina D y las colonizaciones pulmonares estratificando por edades. A pesar de los resultados, somos conscientes de las limitaciones metodológicas del mismo. El carácter transversal impide conocer si la vitamina D es realmente causa o consecuencia de la colonización pulmonar crónica en estos pacientes. El carácter multicéntrico, si bien es necesario para obtener un tamaño muestral suficiente en enfermedades de baja prevalencia como la FQ, junto con la recogida retrospectiva de los datos, puede provocar sesgos a la hora de analizar las dosis y los niveles de vitamina D, debido a la falta de un protocolo común de suplementación para todos los centros. Sin embargo, todos los pacientes recibían dosis dentro de las recomendaciones actuales para esta enfermedad. A pesar de incluir centros de distintas latitudes, el hecho de obtener los niveles séricos de vitamina D durante el mismo periodo de tiempo (otoño-invierno), disminuye pero no elimina el efecto modificador de la exposición solar sobre dicha vitamina.

En resumen, a pesar de la suplementación adecuada, una gran cantidad de pacientes con FQ siguen sin alcanzar el niveles óptimos de vitamina D. Existe una asociación significativa e independiente entre los niveles de vitamina D y las colonizaciones pulmonares

crónicas en estos pacientes, aunque debido al diseño transversal de nuestro trabajo, no podemos concluir una relación causa efecto entre ambos parámetros.

Referencias

1. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, Mogayzel P Jr. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *J Pediatr* 2008; 153:554-559.
2. 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; 86:1694-1699.
3. 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; 135:601-610.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
5. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-5391.
6. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854-858.
7. Shepherd D, Belessis Y, Katz T, Morton J, Field P, Jaffe A. Single high-dose oral vitamin D(3) (stoss) therapy - A solution to vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis?. *J Cyst Fibros*. 2013;12:177-182.
8. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, Wolfenden LL, Stecenko A, Ziegler TR, Tangpricha V. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2009; 94:2037-2043.
9. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. 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;169:384-390.
10. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, Rovers M, Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-e1520.
11. 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. *Am J Clin Nutr* 2010;91: 1255-1260.
12. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, Madariaga L, Rica I, Ruiz I, Sánchez E, Santamaría C, Serrano LM, Zabala A, Zurimendi B, Hernández M. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegojo. *Bilbao*: 2004. p.1-31.
13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75.
14. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-259.
15. 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: 563-568.
16. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D. 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 ;97:1082-1093.

17. R Cantón, N Cobos, J de Gracia, F Baquero, J Honorato, S Gartner, A Álvarez, A Salcedo, A Oliver, E García-Quetglas. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (Supl 1):1-25.
18. Brodli M, Orcharde WA, Reeks GA, Pattman S, McCabe H, O'Brien CJ, Thomas MF, Spencer DA. Vitamin D in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2012 ;97:982-984.
19. Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S15-20.
20. Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:36-41.
21. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, de Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003 May;35:342-349.
22. Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 359-567.
23. 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: 450-458.
24. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, Aris RM. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2001;73:602-606.
25. Couper RT, Corey M, Moore DJ, Fisher LJ, Forstner GG, Durie PR. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Pediatr Res* 1992; 32:179-82.
26. 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.
27. Grossmann RE, Zughair SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S, Sueblinvong V, Schechter MS, Stecenko AA, Ziegler TR, Tangpricha V. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation A randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol*. 2012 1;4:191-197.
28. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:205-10.
29. Cystic Fibrosis Foundation Patient registry 2012 annual data report. Bethesda, Maryland ©2013 Cystic Fibrosis Foundation. disponible en <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf> Fecha de acceso 5 de marzo 2015.
30. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin-D axis in the lung: a key role for vitamin-D-binding protein. *Thorax* 2010;65:456-462.
31. 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.
32. Wood AM, Bassford C, Webster D, Newby P, Rajesh P, Stockley RA, Thickett DR. Vitamin-d binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax* 2011;66:205-210.
33. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JR, Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68:39-47.
34. Shah AB, DiMartino SJ, Trujillo G, Kew RR. Selective inhibition of the C5a chemotactic cofactor function of the vitamin-d binding protein by 1,25(OH)₂ vitamin-d3. *Mol Immunol* 2006;43:1109-1115.
35. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis*. 2008;197:676-80.