

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología



Tesis Doctoral

**Estado nutricional y de vitaminas
liposolubles en Fibrosis Quística
y Bronquiectasias**

Victoria Contreras Bolívar



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

TESIS DOCTORAL

**Estado nutricional y de vitaminas
liposolubles en Fibrosis Quística y
Bronquiectasias**

Victoria Contreras Bolívar

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Victoria Contreras Bolívar

 <http://orcid.org/0000-0003-0881-4052>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

CERTIFICADOS

Dr. Gabriel Oliveira Fuster, Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga y profesor asociado de la Universidad de Málaga (Departamento de Medicina y Dermatología),

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Victoria Contreras Bolívar titulado **“Estado nutricional y de vitaminas liposolubles en Fibrosis Quística y Bronquiectasias”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, y **AUTORIZO** para ser presentado a trámite de lectura.



Málaga, Mayo 2017

Dr. Gabriel Oliveira Fuster

Yo, Victoria Contreras Bolívar, declaro que soy la autora del presente trabajo de investigación titulado **"Estado nutricional y de vitaminas liposolubles en Fibrosis Quística y Bronquiectasias"** que ha sido realizado bajo la dirección del Dr. Gabriel Oliveira Fuster.

Y para que así conste, firmo el presente certificado:


Málaga, Mayo 2017
Victoria Contreras Bolívar

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer al Dr. Gabriel Olveira su apoyo y confianza desde el inicio de este trabajo, su ayuda para superar las dificultades que fueron apareciendo, su tiempo y su paciencia. También me gustaría agradecerle todo lo que he aprendido y sigo aprendiendo a su lado, conocimientos científicos, médicos y humanos. Gracias por inculcarme tu espíritu investigador. Gracias a la Dra. Casilda Olveira porque ella ha hecho posible este trabajo.

Gracias a todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición por ser mi segunda familia. Gracias por haber contribuido no sólo a mi formación como médico, sino también como investigadora. Gracias a Inma, María José y Montse, por tener siempre una frase positiva para animarme. Gracias a Nuria porque sin su ayuda, este proyecto no habría podido realizarse. A “mis resis” porque me alegráis todos los días. Y en especial a Cristina y Antonio, por sus consejos, amistad incondicional, nuestras risas y porque nos queda un largo recorrido juntos.

A mis amigas, por apoyarme en este tiempo y tener siempre un mensaje de ánimo.

A mi familia. Gracias a mis padres y a mi hermana, por estar siempre ahí, su ayuda, apoyarme y animarme y enseñarme a disfrutar de las pequeñas cosas. A mi tía Lourdes por transmitirme serenidad y porque “entre col y col, debe haber una lechuguita”. También me gustaría decírselo mi tío Pepe, porque sé que estaría orgulloso de este proyecto. Por último, gracias a Joaquín por su ayuda incondicional, transmitirme valor y templanza, apoyarme en todo momento, por estar a mi lado.

*Science, for me, gives a partial explanation for life. In so far
as it goes, it is based on fact, experience and experiment*

Rosalind Franklin

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	21
INTRODUCCIÓN	25
1.-FIBROSIS QUÍSTICA	27
1.1.- Introducción a la Fibrosis Quística	27
1.2.- Epidemiología	28
1.3.- Etiopatogenia	28
1.4.- Genotipo y correlación genotipo-fenotipo	31
1.4.1.- Clasificación de las mutaciones de la proteína CFTR	33
1.4.2.- Correlación genotipo-fenotipo	35
1.5.- Manifestaciones clínicas en Fibrosis Quística	37
1.5.1.- Afectación respiratoria	37
1.5.2.- Afectación nasosinusal	39
1.5.3.- Afectación digestiva	39
1.5.4.- Alteraciones endocrino-metabólicas	43
1.5.5.- Afectación genitourinaria	46
1.5.6.- Afectación de las glándulas sudoríparas	46
1.5.7.- Alteración esquelética	46
1.5.8.- Otras	47
1.6.- Diagnóstico de la Fibrosis Quística	47
1.6.1.- Cribado Neonatal	47
1.6.2.- Criterios Diagnósticos	48
1.6.3.- Prueba del sudor	50
1.6.4.- Análisis de las mutaciones del gen de la FQ	51
1.6.5.- Estudio de la diferencia de potencial nasal transepitelial	51
1.6.6.- Concentración sérica de tripsina inmunorreactiva	51
1.7.- Importancia de la nutrición en la Fibrosis Quística	51
1.8.- Patogenia de la desnutrición en la Fibrosis Quística	52
1.9.- Tratamiento	54
1.9.1.- Tratamiento nutricional	54
1.9.2.- Tratamiento respiratorio	57

Índice

1.9.3.- Nuevas terapias	58
2.-BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FQ	61
2.1.- Definición de Bronquiectasias	61
2.2.- Epidemiología	61
2.3.- Fisiopatología	63
2.4.- Clínica	65
2.5.- Diagnóstico	66
2.5.1.- Diagnóstico de Bronquiectasias	66
2.5.2.- Diagnóstico Etiológico	71
2.6.- Importancia de la Nutrición en BQ	73
2.7.- Valoración de la Gravedad y Seguimiento. Pronóstico	75
2.8.- Tratamiento	76
2.8.1.- Antibióticos	77
2.8.2.- Broncodilatadores	78
2.8.3.- Glucocorticoides	78
2.8.4.- Ibuprofeno	78
2.8.5.- Azitromicina	78
2.8.6.- Otros fármacos antiinflamatorios	79
2.8.7.- Mucolíticos	79
2.8.8.- Vacunación	79
2.8.9.- Fisioterapia	79
2.8.10.- Ejercicio Físico	80
2.8.11.- Cirugía	80
3.- TÉCNICAS DE VALORACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	81
3.1.- Densitometría	81
3.2.- Bioimpedanciometría	82
3.3.- Antropometría	85
3.3.1.- Peso, Talla e IMC	85
3.3.2.- Mediciones de los pliegues subcutáneos	85

	Índice
4.-VITAMINAS LIPOSOLUBLES	88
4.1.- Vitamina A	88
4.2.- Vitamina D	90
4.3.- Vitamina E	92
4.4.- Vitamina K	94
5.-VITAMINAS LIPOSOLUBLES EN FQ Y BRONQUIECTASIAS. VITAMINA K	103
5.1.- Vitamina A	105
5.2.- Vitamina D	106
5.3.- Vitamina E	105
5.4.- Vitamina K	109
5.5.- Suplementación de vitaminas liposolubles	111
JUSTIFICACIÓN	113
HIPÓTESIS	117
OBJETIVOS	121
1.- OBJETIVO PRINCIPAL	123
2.- OBJETIVOS PARTICULARES	123
MATERIAL Y MÉTODOS	125
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO	127
2.- POBLACIÓN	127
2.1.- Criterios de inclusión	127
3.-EVALUCIÓN CLÍNICA	128
3.1.- Diagnóstico etiológico de Bronquiectasias	129
3.2.- Valoración del daño estructural	130
3.3.- Evaluación de agudizaciones	130
4.-VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL	131
4.1.- Parámetros antropométricos y de composición corporal	131
4.2.- Encuesta dietética	134

Índice

5.- FUNCIÓN RESPIRATORIA: ESPIROMETRÍA SIMPLE Y FORZADA Y TEST DE LA MARCHA DE LOS 6 MINUTOS	134
5.1.- Espirometría simple y forzada	135
5.2.- Test de la marcha de los 6 minutos	135
6.-MEDICIONES DE LABORATORIO	136
6.1.- Determinaciones realizadas en el laboratorio general del Hospital Regional Universitario de Málaga	136
6.2.- Determinaciones de CTX, RANKL, Osteocalcina total, Osteocalcina infracarboxilada y PIVKA-II	138
6.3.- Determinaciones de marcadores de inflamación	139
7.- EVALUACIÓN DEL ESTADO HEPÁTICO	139
8.- CUESTIONARIOS	140
8.1.- Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)	140
8.2.- Calidad de vida en BQ (QOL-B)	140
8.3.- Síntomas de Ansiedad y Depresión (HADS)	141
9.-ANÁLISIS DE DATOS	141
10.-ASPECTOS ÉTICOS	142
RESULTADOS	143
1.-CARACTERÍSTICAS GENERALES	145
1.1- Grupo total	145
1.2.- Grupo con Bronquiectasias Total	145
1.3.- Grupo con Fibrosis Quística	146
1.4.- Grupo con Bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quística	148
1.5.- Grupo Control	149
2.-VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD	150
2.1.- Situación respiratoria	150
2.2.- Valoración metabólica-nutricional	152
2.2.1.- Situación metabólica	152
2.2.2.- Situación nutricional	155
a.- Composición corporal por antropometría	155
b.- Composición corporal por densitometría de rayos X	158

c.- Impedanciometría multifrecuencia	161
d.- Fuerza muscular	168
e.- Encuesta dietética	170
e.1.- Niveles totales de vitaminas liposolubles: ingesta y suplementación	172
e.2.- EAR y RDA de vitaminas liposolubles	173
2.2.3.- Datos analíticos	174
a.- Datos analíticos generales	174
b.- Datos analíticos del metabolismo hidrocarbonado	175
c.- Datos analíticos de vitaminas liposolubles	177
d.- Marcadores analíticos de vitamina K: PIVKA-II y osteocalcina infracarboxilada	181
e.- Marcadores de remodelado óseo	181
f.- Marcadores de inflamación	183
2.3.- Cuestionarios de calidad de vida	184
2.3.1.- Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)	184
2.3.2.- Calidad de vida (QOL-B)	184
2.3.3.- Ansiedad y Depresión	185
3.- ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES	186
3.1.- Asociaciones con IMC y variables clínicas y analíticas	186
3.2.- Asociaciones del Índice de Masa Magra con variables clínicas y analíticas en el grupo total	194
3.3.- Prevalencia de déficit de vitamina K (Osteocalcina infracarboxilada/Osteocalcina total) y asociación con variables clínicas y analíticas	210
3.4.- Prevalencia de déficit de vitamina K (en función de valores de PIVKA-II) y asociación con variables clínicas y analíticas	214
3.5.- Suplementación con vitamina D y variables clínicas y analíticas	217
3.6.- Asociaciones con la suplementación de vitamina K	221
3.7.- Suplementación oral y efecto sobre la ingesta total	224
3.8.- Asociaciones entre mutaciones y variables clínicas en FQ	227

Índice

4.- CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES	228
4.1.- Correlación entre estado nutricional y demográficas	228
4.1.1.- Correlaciones entre estado nutricional con la dinamometría	228
4.1.2. Correlación entre estado nutricional y función pulmonar	231
4.1.3.- Correlación entre estado nutricional y estado óseo	234
4.1.4.- Correlación entre estado nutricional y encuesta dietética	239
4.1.5.- Correlación entre estado nutricional y datos de laboratorio	243
4.2.- Correlación entre estado óseo y variables clínicas	246
4.2.1.- Correlación entre estado óseo y encuesta dietética	246
4.2.2.- Correlación entre estado óseo y datos de laboratorio	247
4.3.- Correlación entre función pulmonar y datos de laboratorio	250
4.4.- Correlación entre datos de laboratorio y encuesta dietética	254
5.- CONCORDANCIA ENTRE LOS DATOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR DIFERENTES TÉCNICAS	255
6.- GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS DATOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR DIFERENTES TÉCNICAS	259
DISCUSIÓN	263
1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	265
2.- ESTADO NUTRICIONAL	269
3.- CONCORDANCIA ENTRE TÉCNICAS PARA DETECCIÓN DE DESNUTRICIÓN DE MASA MAGRA	275
4.- DESCRIPCIÓN DE LA DIETA: MACRO Y MICRONUTRIENTES	277
5.- ESTADO DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES Y ADECUACIÓN DE SUPLEMENTACIÓN ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS	283
6.- PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA Y SU RELACIÓN CON MARCADORES METABÓLICOS ÓSEOS Y LOS NIVELES DE VITAMINA D Y K	292
7.- FORTALEZA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	296

CONCLUSIONES	299
BIBLIOGRAFÍA	305
COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES	333
1.- COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS	335
2.- PREMIOS	336

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Glosario de Abreviaturas

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica

ADN: ácido Desoxirribonucleico

ARN: ácido Ribonucleico

BIA: análisis de impedanciometría bioeléctrica

BQ: bronquiectasias

CCI: coeficiente de correlación intraclase

CFF: Cystic Fibrosis Foundation

CFTR: cystic fibrosis transmembrane regulator

Cl: cloro

CTX: c-telopeptide of type 1 collagen

DHA: docosahexaenoic acid o ácido docosahexaenoico

DIOS: síndrome de obstrucción del intestino distal

DMO: densidad mineral ósea

DRFQ: diabetes relacionada con la fibrosis quística

EAR: estimated average requirement o requerimientos medios estimados

ENaC: canal epitelial de sodio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition

FDA: Food and Drug Administration

FEV1: volumen espirado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

F508del: pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508

FQ: fibrosis quística

GEB: gasto energético basal

HGMD: Human Gene Mutation Database

HMB: hydroxy- beta- methylbutyrate

IL-6: interleukina 6

IMC: índice de masa corporal

IPE: insuficiencia pancreática exocrina

IOF: International Osteoporosis Foundation

IOM: Institute of Medicine

MGP: matrix Gla-protein o proteína de la matriz Gla.

MNT: micobacterias no tuberculosas

MPP: microorganismo potencialmente patógenos

MRO: marcadores de remodelado óseo

MRSA: Staphylococcus aureus meticilin resistente

Na: sodio

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NOF: National Osteoporosis Foundation

ORCC: regulación de otros canales

PAP: proteína asociada a pancreatitis

PCR: proteína C reactiva

PIVKA: proteína inducida por el déficit de vitamina K

PTH: parathyroid hormone o parathormona

RANKL: ligando RANK –receptor activator of nuclear factor kB-

RBP: retinol binding protein

RDA: Recommended daily allowance o aporte dietético recomendado

RGE: reflujo gastro-esofágico

RTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

Runx2: runt-related transcription factor 2

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TACAR: tomografía computerizada de alta resolución

TBC: tuberculosis

TMHC-FQ: trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en la FQ

TP: tiempo de protrombina

ucOC: uncarboxylated osteocalcin o osteocalcina infracarboxilada

UI: unidades internacionales

VDR: receptor de la vitamina D

Wnt: wingless-related integration site

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.- FIBROSIS QUÍSTICA

1.1.- INTRODUCCIÓN A LA FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 -gen RTFQ- (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). Es una enfermedad multisistémica en la que la disfunción de la proteína RTFQ provoca la alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos. Es la enfermedad potencialmente letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica.

Hace aproximadamente 80 años, Dorothy Andersen identificó la fibrosis quística. En la década de 1950, la esperanza de vida media de los pacientes con FQ era de unos pocos meses, siendo las principales causas de mortalidad el ileo meconial y la malnutrición secundaria a la malabsorción pancreática. En las últimas décadas, debido a los avances en la FQ, la edad media de supervivencia ha ido incrementándose de forma progresiva y actualmente es superior a los 40 años en los países desarrollados (1). Las previsiones son que la mediana de supervivencia alcance los 50 años en los niños nacidos a partir de 2010 (2). Al aumentar sus expectativas de vida, esta patología ha pasado de ser una enfermedad pediátrica y mortal a ser una enfermedad crónica y multisistémica. El abordaje multidisciplinar mediante la creación de las unidades de FQ ha demostrado ser un gran avance en la mejora del seguimiento y tratamiento de estos pacientes (3).



1.2.- EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia se estima en 1 afectado por cada 2500-6000 nacimientos dependiendo de la población. La frecuencia de las distintas mutaciones es muy diferente en función del área geográfica analizada, siendo la población española una de las más heterogéneas en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas mutaciones. Alrededor del 25-30% de la población puede ser portadora asintomática de la enfermedad (4). Los datos de Europa se basan en los estudios epidemiológicos y/o en la detección precoz de la enfermedad mediante técnicas de cribado. En España se asumía una incidencia de 1/2500 recién nacidos, aunque esta cifra es menor al considerar los datos procedentes de los programas de cribado neonatal implantados progresivamente en España desde 1999 (en Cataluña se comunican incidencias de 1/5352 en el año 2001 y en Andalucía de 1/6400 en 2014) (5). Estas cifras son similares a las estimaciones realizadas en los países europeos como Francia (1/4000) e Italia (1/2370). La prevalencia media en Europa es de 0,80 casos cada 10000 habitantes (2). En nuestro medio, aproximadamente, el 60% de los pacientes son diagnosticados en edad pediátrica y el 40% en edad adulta en nuestro medio (6).

1.3.- ETIOPATOGENIA

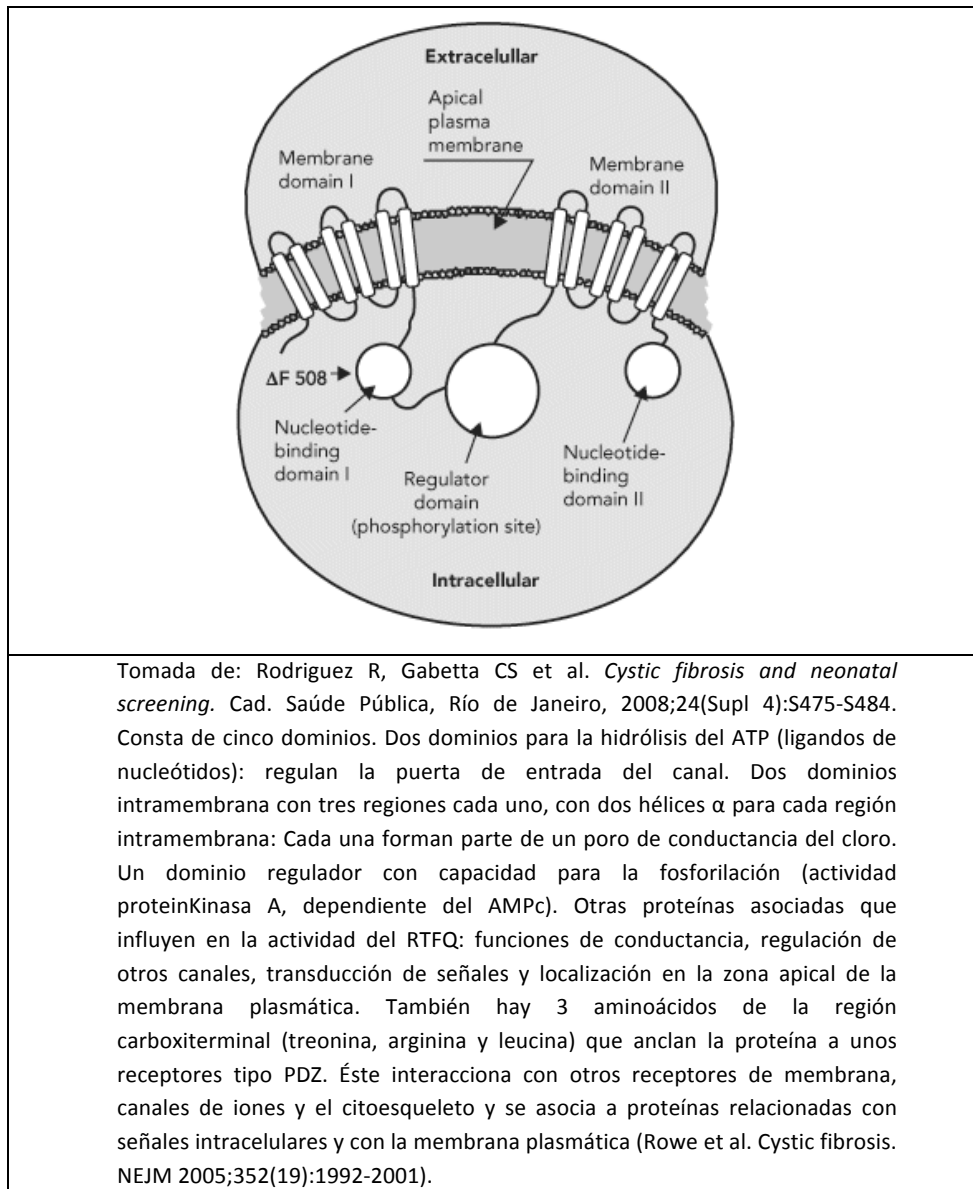
El gen RTFQ se identificó por primera vez en 1989, en la región 7q31 del cromosoma 7. Abarca 250 kb y contiene 27 exones que codifican una proteína de 1480 aminoácidos y 168 kDa. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 (F508del). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo.

La RTFQ es una glucoproteína que funciona como un canal de cloro regulado por AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y las diferentes mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, páncreas, reproductor y de las glándulas sudoríparas. La proteína está formada por cinco dominios: 2 dominios transmembrana, 2 dominios de unión al ATP y 1 dominio

Introducción

regulador con múltiples puntos de fosforilación (Figura 1). Pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana (*ATPbinding- cassette*) (7)(8).

Figura 1.- Estructura proteica del RTFQ



En la FQ el canal CFTR no responde a los estímulos fisiológicos. Los epitelios afectados son impermeables a los iones Cl^- , por lo que se mantiene un flujo alterado de iones con el consiguiente bloqueo del flujo de agua hacia el exterior. El defecto en el canal RTFQ afecta principalmente al transporte de cloro y bicarbonato. La interacción de la RTFQ y otros canales iónicos, principalmente el canal epitelial de

sodio (ENaC), y la interacción de la RTFQ con vías celulares relacionadas con la inflamación podrían tener una importante relación con la fisiopatología de la FQ (9). Así, cuando se bloquea la absorción de Cl^- , paralelamente, aumenta la reabsorción de Na^+ a través de la membrana apical, aumentando pasivamente la reabsorción de agua. Con el tiempo, la secreción persistente de moco junto con la depleción en el volumen del líquido que recubre la vía aérea causa formación de placas de moco deshidratado favoreciendo la infección. La hipótesis inicial para explicar las características clínicas es la alteración en el aclaramiento mucociliar causado por una alteración en la hidratación del líquido de la superficie aérea que es la clave del defecto subyacente (Figura 1).

La proteína RTFQ también conduce bicarbonato y la alteración en la función de la proteína da lugar a cambios en el pH del líquido de la superficie aérea; de gran importancia en la defensa antibacteriana y, por consiguiente, una alteración en la inmunidad innata (10). Por tanto, la mucosidad de la vía aérea es altamente dependiente de la presencia de bicarbonato para su función normal, de modo que la reducción de la concentración de aniones conlleva un aumento en la viscosidad del moco de la vía aérea.

Por ello, esta posible disfunción de la RTFQ resulta en múltiples consecuencias en la hidratación, el aclaramiento mucociliar, la función de la mucosidad, la alteración de la inmunidad innata y además puede predisponer al incremento de la inflamación celular intrínseca.

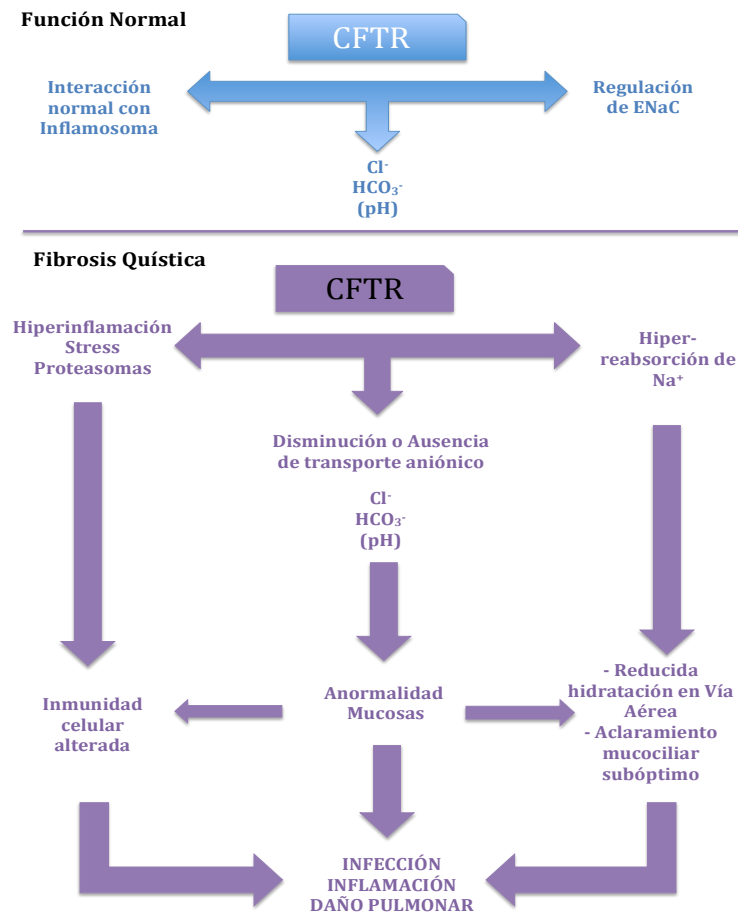
Estos problemas secretorios parecen constituir la característica fundamental de la enfermedad, ya que los tapones mucosos y la dilatación de los ductos y túbulos de las glándulas submucosas están presentes incluso en neonatos con FQ. Esta alteración, a nivel de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas, lleva a una elevación de los electrolitos en el sudor, uno de los signos bioquímicos que contribuyen al diagnóstico de la FQ. También se produce obstrucción en los conductos pancreáticos, de glándulas salivares, epidídimo e intestino lo que le da su carácter multisistémico.

El impacto relativo de estos efectos de la alteración de la función de la RTFQ puede cambiar con la edad y la progresión de la enfermedad. La heterogeneidad en la función puede explicar en parte por qué hay personas que presentan efectos

Introducción

modestos a algunos tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar y antibióticos (11).

Figura 2. Efectos de la disfunción de la RTFQ



*Adaptada de J Stuart Elborn. Cystic fibrosis. Lancet. 2016.

1.4.- GENOTIPO Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Se han descrito más de 1.800 mutaciones distintas en el gen RTFQ, las cuales están asociadas a diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad. Aproximadamente 30 de estas mutaciones se han descrito con una frecuencia mayor a 0.1% de los alelos identificados; el resto son mutaciones extremadamente raras o bien han sido descritas en grupos étnicos específicos.

La nomenclatura empleada para citar cada una de ellas es la definida por Beaudet y Tsui (12).

La frecuencia de las distintas mutaciones es diferente en función del área geográfica analizada, así la más prevalente en España es la F508del, que se detecta en el 70% de casos de FQ. Diversos estudios han indicado que la población española es una de las más heterogéneas en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas mutaciones, con claras diferencias entre el Sur, Norte y el área mediterránea. *Alonso et al* han unificado los datos obtenidos en los estudios que analizan el gen RTFQ en la población española con FQ. En la tabla 5 se muestra la prevalencia de cada una de las mutaciones en España (5)(13). Se ha observado una frecuencia mucho superior en el norte de la península ibérica de la mutación F508del (País Vasco, Asturias). En España, se han identificado un centenar de mutaciones, de las cuales sólo 10 presentan una frecuencia superior al 1% (Tabla 1).

Tabla 1.- Prevalencia de las mutaciones del gen RTFQ más frecuentes en España

Mutación	Exon/Intron	N.º Chr	(%)
p.F508del	E.10	1.009	(51,74)
p.G542X	E.11	159	(7,69)
p.N1303K	E.21	57	(2,92)
c.1811 + 1,6kbA > G	I.11	36	(1,84)
p.R334W	E.7	35	(1,79)
p.L206W	E.6 ^a	32	(1,64)
c.711 + 1G > T	I.5	31	(1,58)
p.Q890X	E.15	28	(1,43)
p.R1162X	E.19	25	(1,28)
c.2789 + 5G > A	I.14b	24	(1,23)
p.R1066C	E.17b	23	(1,18)
p.I507del	E.10	21	(1,07)
c.1609delCA	E.10	18	(0,92)
c.712-1 G > T	I.5	18	(0,92)
c.3272-26 ^a > G	I.17b	18	(0,92)
c.2183AA > G	E.13	16	(0,82)
p.G85E	E.3	15	(0,77)
c.2869insG	E.15	15	(0,77)

Introducción

Mutación	Exon/Intron	N.º Chr	(%)
p.W1282X	E.20	15	(0,77)
p.V232D	E.6 ^a	14	(0,71)
p.A1006E	E.17 ^a	12	(0,61)
c.2184insA	E.13	11	(0,56)
p.K710X	E.13	11	(0,56)

Gen RTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Modificada de: Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of spanish ancestry. Annals of human genetics 2006;7:194-201.

En la actualidad se utilizan kits comerciales que incluyen 50 de las mutaciones más frecuentes y que permiten el diagnóstico directo del 93% de los casos.

Aproximadamente un 15% de las variantes genéticas identificadas no se asocian con la presencia de enfermedad (3).

1.4.1.- Clasificación de las mutaciones de la proteína CFTR

La disfunción de la proteína RTFQ se produce por distintos mecanismos moleculares en base a los cuales las mutaciones se agrupan en 5 categorías o clases – en función del efectos de las mutaciones en la proteína- (14): Figura 3

Clase I o defecto en la producción de la proteína: producción de una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero (codón de terminación), resultando en una proteína que no alcanza el retículo endoplásmico, inestable o que no se expresa; es decir, producen ausencia de síntesis de la proteína (por ejemplo, la mutación R1162X).

Clase II o defecto de procesamiento: mutaciones que modifican la estructura de la proteína e impiden su correcto procesamiento, por lo que no pueden ser procesadas en el retículo endoplásmico donde son atrapadas y degradadas en forma prematura sin poder alcanzar la membrana apical celular (F508del).

Clase III o defecto de regulación: son mutaciones donde la proteína alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por niveles anormalmente

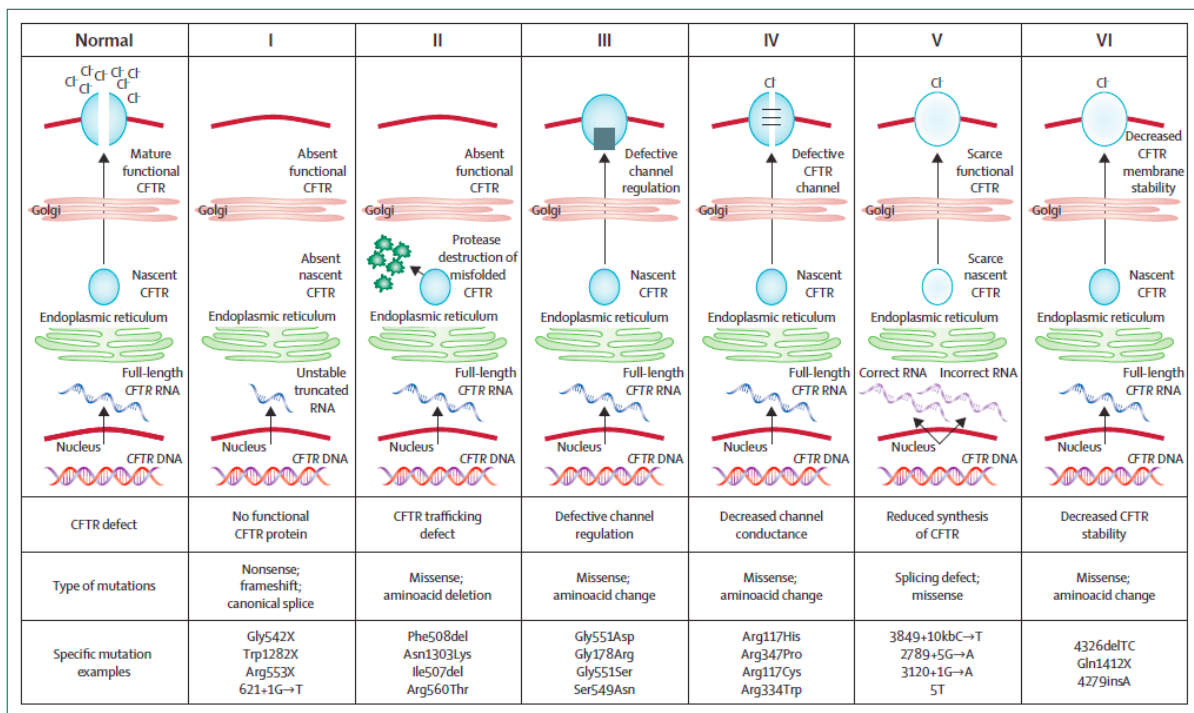
bajos de adenosin-trifosfato (ATP), por tanto la regulación de la apertura del canal de cloro es insuficiente. Incluye mutaciones leves (A455E) y graves (G551D).

Clase IV o defecto de conducción: la proteína RTFQ alcanza la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para este ión, de modo que el flujo de iones se encuentra reducido. Por lo general, se trata de mutaciones leves (como ejemplo: R117H).

Clase V: resultan en una disminución en la cantidad de proteína funcional debido a un acoplamiento anormal o alternativo, de manera que se producen pequeñas cantidades de proteína y, por lo tanto, se expresan con un fenotipo leve y suficiencia pancreática (3849+10kbC>T).

Algunos autores proponen una nueva clasificación en la que se incluye la **clase VI** (15), donde existe una ausencia de la porción C-terminal de la proteína CFTR que afectaría a la regulación de otros canales (ORCC), existiendo un descenso de la estabilidad de la proteína y, por tanto, alteración en la función transportadora. Resultaría en fenotipos leves y moderados (p. ej: mutación A455E) y, en otras ocasiones, fenotipos graves (p. ej: mutación G551D).

Figura 3. Clases de mutaciones de RTFQ



*Tomada de J Stuart Elborn. Cystic fibrosis. Lancet. 2016.

Introducción

Esta clasificación no debe considerarse de forma restrictiva pues algunas mutaciones podrían incluirse en dos grupos distintos.

Las mutaciones de clase I, II y III se asocian a la ausencia de actividad residual de la proteína RTFQ y los pacientes con estas mutaciones, en general, presentan un fenotipo severo; mientras que las personas con mutaciones de clase IV, V y VI presentan actividad residual en la proteínas RTFQ, con una gran variabilidad en su expresión clínica y, frecuentemente, tienen un fenotipo pulmonar leve y suficiencia pancreática exocrina.

Se han identificado otros factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, diversos agentes ambientales y otros genes, distintos del CFTR, que actúan como moduladores o modificadores genéticos, como los que codifican la antiproteasa 1, la enzima convertidora de angiotensina, el receptor β_2 adrenérgico, glutatión S-transferasas (GSTM1 y GSTP1), interleucina 10, leptina 2 fijadora de manosa, sintasa 3 de óxido nítrico, factor de crecimiento transformador β_1 y el factor de necrosis tumoral α (16)(17). Así, existe una gran variabilidad en la afectación pulmonar y en la supervivencia en pacientes con homocigosis para F508del, que puede deberse a la presencia de otros genes que influyen en la expresión fenotípica final de la FQ (16) y que pueden jugar un papel muy importante en las mutaciones “límite”.

1.4.2.- Correlación genotipo-fenotipo

La variabilidad fenotípica es distinta incluso entre individuos portadores de mutaciones graves. Pacientes homocigotos para la mutación F508del, incluso dentro de una misma familia, tienen características fenotípicas y grados de afectación distintos.

Tizzano y Buchwald sugieren que la afectación de los diferentes órganos en la FQ dependería de una combinación de tres factores como mínimo: el genotipo, la secreción epitelial de cada órgano mediada por el canal del cloro (que se asocia a la RTFQ) y las características anatómicas y fisiológicas de los órganos afectados (18). La correlación entre genotipo y fenotipo es clara para la insuficiencia pancreática



exocrina (IPE) (19) y también para el grado de severidad de la enfermedad pulmonar en adultos con FQ (20). No obstante, el último consenso sobre la interpretación de los resultados de las mutaciones concluye que el genotipo no es un predictor útil de la severidad de la enfermedad pulmonar y no debería ser utilizado como un indicador del pronóstico (21). Tampoco hay correlación clara entre el genotipo y otras manifestaciones como íleo meconial, síndrome de obstrucción del intestino distal, enfermedad hepática y diabetes aunque no suelen aparecer en pacientes con mutaciones que se correlacionan con suficiencia pancreática.

Las mutaciones de la proteína CFTR pueden clasificarse en cuatro grupos desde el punto de vista de sus consecuencias clínicas. (Tabla 2).

- 1) Mutaciones que causan fibrosis quística.
- 2) Mutaciones que causan un trastorno relacionado con la fibrosis quística.
- 3) Mutaciones con consecuencias clínicas no conocidas.
- 4) Mutaciones con relevancia clínica no probada o incierta.

Los trastornos relacionados con RTFQ (presencia de una mutación de RTFQ sólo en un alelo y presentación clínica que no cumple los criterios diagnósticos de fibrosis quística) suelen ser monosintomáticos aunque, en ocasiones, se superponen clínicamente a la FQ aunque generalmente con suficiencia pancreática.

Tabla 2.- Ejemplos de mutaciones del gen RTFQ en relación con sus consecuencias clínicas

Grupo de mutación	Ejemplo
A. Causante de FQ	F508del, R553X, R1162X, R1158X, 2184delA, 218insA, 3120+1G>A, 1507del, 1677delTA, G542X, G551D, W1282X, N1303K, 621 + >T, 1717-1G>A, A455E, R560T, G85E, R334W, R347P, 711 + 1G>T, 711 + 3 ^a >G (*), 1898 + 1G>A, S549N, 3849 + 10kbC>T, E822X, 1078delT, 2789 + 5G>A, 3659delC, R117H-T5 (*), R117H-T7 (*), D1152H (*), L206W (*), TG13-T5 (*)
B. Trastornos asociados a CFTR	R117H-T7 (*), TG12-T5 (*), R117H-T5 (*), D1152H (*), TG13-T5 (*), S997F, R297Q (*), L997F, M952I, D565G (*), G576A (*), TG11-T5 (**), R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N
C. Sin consecuencias clínicas	I148T, R75Q, 875 + 40A/G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G/C, 1807M, 1521F, F508C, 1506V, TG11-T5 (**)
D. Con relevancia clínica no probada o incierta	Principalmente mutaciones 'missense' (***)

Introducción

FQ: Fibrosis quística. RTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. (*) mutaciones que podrían pertenecer tanto al grupo A como al grupo B. (**) mutaciones que podrían pertenecer tanto al grupo B como al grupo C. (***) ciertas variantes de secuencias comunes con consecuencias moleculares subclínicas. Algunos haplotipos polivariantes podrían ser potencialmente causantes de enfermedad. Modificado de: Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008;7:179-196.

1.5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

La mayoría de los casos de FQ clásica se presentan con la tríada de: enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con infección por patógenos respiratorios en una secuencia dependiente de la edad, insuficiencia pancreática exocrina, elevación en los niveles de Cl y Na en el sudor. Sin embargo, la FQ es una enfermedad extremadamente pleomórfica, por lo que los síntomas iniciales y edad de presentación pueden variar ampliamente. Algunos pacientes experimentan, independientemente de un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado, una rápida progresión de su enfermedad pulmonar, mientras que otros tendrán un curso más favorable y alcanzan la vida adulta. Es imposible predecir el desarrollo y progresión de FQ en un paciente, incluso cuando conocemos la mutación precisa de la proteína RTFQ.

Durante muchos años se ha considerado a la FQ como una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con fibrosis quística, pasando de ser una enfermedad propia de la infancia y mortal a convertirse en la enfermedad crónica y multisistémica, alcanzando la edad adulta en la mayoría de los casos.

1.5.1.- Afectación respiratoria

La afectación respiratoria la padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables. Al nacimiento, los pacientes con FQ presentan pulmones normales, la afectación progresiva de las vías respiratorias es la causa de muerte en más del 90% de los casos; ésto está directamente relacionado con un



proceso de inflamación-infección bronquial crónico que da lugar al deterioro progresivo de la función pulmonar. De modo que, nos encontramos bronquiectasias – BQ- secundarias a infección bronquial crónica con neumopatía crónica progresiva; siendo la primera causa de morbilidad (22) y junto con la malabsorción, el modo más frecuente de presentación.

Los microorganismos colonizantes más frecuentes son *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. También se aíslan micobacterias no tuberculosas (13%), de las que la más frecuente es *Mycobacterium avium complex* (72%) y hongos como *Aspergillus fumigatus* (25%). La adquisición de *Pseudomonas aeruginosa*, sobre todo el fenotipo mucóide (23), se asocia a un deterioro más rápidamente progresivo aunque conlleva peor pronóstico la presencia de *Burkholderia cepacia* (3). Otras bacterias que pueden estar presentes son *Stenotrophomonas maltophilia* o *Achromobacter xylosoxidans*. Con el tiempo, la respuesta inflamatoria neutrofílica persistente conlleva la destrucción de la vía aérea y produce la remodelación de la misma, dando lugar a la formación de BQ que predominan en lóbulos superiores, zonas de enfisema y quistes bronquiales, pérdida de tejido, fibrosis y cambios en la mecánica del pulmón y las vías respiratorias (24). Las zonas de enfisema predisponen a la aparición de neumotórax, complicación que se asocia a un acortamiento de la supervivencia (25). La angiogénesis en las zonas de inflamación intensa en los pacientes con enfermedad avanzada, puede dar origen a hemoptisis pudiendo conllevar una situación amenazante para la vida aunque no se asocia a acortamiento en la esperanza de la misma. En la enfermedad avanzada, a menudo, se desarrolla hipertensión pulmonar con insuficiencia ventricular derecha progresiva (26).

Los síntomas respiratorios de la enfermedad, habitualmente comienzan en etapas tempranas de la vida, aunque en la mitad de los casos el comienzo de la enfermedad pulmonar persistente, no ocurre hasta la segunda o tercera década de la vida, especialmente en pacientes con alguna mutación de las consideraras menos graves; existiendo formas fenotípicas con escasa o nula traducción clínica durante la infancia, que pueden manifestarse en la edad adulta (26). La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria de la enfermedad ocurre en aproximadamente un 40% de los casos de FQ.

Introducción

La FQ diagnosticada en la edad adulta se diferencia de forma considerable de la forma de presentación en la infancia: presencia de manifestaciones respiratorias en el 90% de los casos en el momento del diagnóstico aunque mejor función pulmonar, menor incidencia de manifestaciones digestivas (sólo el 15% de los pacientes tienen insuficiencia pancreática), mejor estado nutricional, distinta prevalencia en las mutaciones del gen de la FQ y mejor pronóstico. Aunque la mayoría de los pacientes presentan bronquiectasias difusas, la colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es menos frecuente y predominan *H. influenzae* y *S. aureus*. La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una complicación frecuente de esta enfermedad, que se presenta en el 5-15% de los pacientes en algún momento de su evolución, y puede ser el motivo de sospecha clínica en adultos hasta en un 6% de los casos (27).

1.5.2.- Afectación nasosinual

Es muy frecuente en los pacientes con FQ demostrar la opacificación de los senos paranasales en las radiografías y algunos tienen síntomas de sinusitis crónica que puede desencadenar agudizaciones infecciosas en las vías aéreas inferiores. En todos los pacientes con poliposis nasal sin una causa clara debe descartarse la FQ, ya que el 10-12% de los pacientes con FQ tienen pólipos.

1.5.3.- Afectación digestiva

Esta enfermedad afecta potencialmente todos los órganos abdominales con función secretora. La función exocrina del páncreas y del intestino están frecuentemente comprometidas, mientras que el hígado suele estarlo con menor frecuencia (28).

Insuficiencia pancreática exocrina (IPE): se encuentra aproximadamente en el 80-90% de los pacientes con FQ en las poblaciones de raza blanca. Las mutaciones pertenecientes a las clases funcionales I y II se asocian a insuficiencia pancreática de inicio temprano (29). Cuando la IPE ocurre en los primeros años de vida, se produce un fallo en el crecimiento y en el desarrollo (30). En las personas diagnosticadas de FQ en

la edad adulta la frecuencia puede descender hasta un 14% (31). Por ello, en series de adultos, donde entre el 20-30% se han diagnosticado en la edad adulta, la prevalencia de IPE es menor que la descrita previamente y se encuentra alrededor del 70-80%, aunque algunos sujetos pueden desarrollar insuficiencia pancreática con la evolución de la enfermedad (32).

La afectación del páncreas en los casos más graves comienza entre la 28 y 32 semanas de gestación de la vida fetal, con la detención del desarrollo acinar. Al año de edad, se ha producido destrucción acinar avanzada con sustitución por tejido fibroso y grasa. Posteriormente desaparecen completamente los conductillos, los acinos, los lóbulos e islotes pancreáticos, siendo sustituidos por zonas atróficas. Estos cambios tardíos pueden contribuir a la formación de quistes y calcificaciones. Se reduce la secreción de agua, bicarbonato y enzimas, dando lugar a una maldigestión de grasas y proteínas, que es la causa de las manifestaciones gastroenterológicas más floridas, como la diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles.

La correlación entre genotipo y fenotipo es muy clara para la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. Además, existen otros muchos factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, diversos agentes ambientales y otros genes, distintos del RTFQ, que pueden actuar como moduladores.

Para diagnosticar la IPE, lo más útil es la determinación de grasas y nitrógeno en heces. Se recomienda la evaluación anual de la función pancreática exocrina (33)(34). En los pacientes con función exocrina intacta, o parcialmente afectada, se han descrito casos de pancreatitis aguda recurrente (hasta un 15% de los casos) y pancreatitis crónica con una incidencia baja (35).

Prolapso rectal: presente en casi el 20% de los pacientes con FQ clásica menores de 5 años de vida no tratados, siendo un signo de enfermedad severa.

Íleo meconial: aproximadamente el 5% de los pacientes con FQ nacen con íleo meconial, que es una obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleo terminal. Ocurre en el 20-25% de los pacientes con fenotipo clásico y es un

Introducción

signo de enfermedad y genotipos graves. Su tratamiento puede condicionar resecciones intestinales que agravan el riesgo de malnutrición, a largo plazo, en estos pacientes incluyendo el déficit de vitamina B12 (35).

Afectación hepática: mucho menos prevalente. La incidencia de insuficiencia hepática grave se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia, siendo rara la aparición después de los 18 años. La afectación patológica típica es la cirrosis biliar focal que, si progresa, puede desarrollar cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal con sus complicaciones subsecuentes en aproximadamente el 5 al 10% de los sujetos. La esteatosis se ha descrito en hasta el 67% de los pacientes con FQ, generalmente asociado a desnutrición severa o a déficits nutricionales específicos (de ácidos grasos esenciales, carnitina o colina). Se recomienda medir las transaminasas anualmente aunque no son instrumentos sensibles para identificar cirrosis multilobular ni predicen adecuadamente la progresión a estadios finales de la enfermedad porque no correlacionan bien con la histología. La litiasis biliar es frecuente siendo mayoritariamente asintomática (Tabla 4). En los pacientes con FQ se recomienda realizar una ecografía anual abdominal que permite diagnosticar la esteatosis, litiasis, fibrosis, cirrosis, alteraciones del árbol biliar y/o hipertensión portal.

El tratamiento con ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg de peso y día), es bien tolerado y parece mejorar los niveles de transaminasas, la histología (en biopsias), la excreción biliar e incluso el patrón alterado de ácidos grasos. En pacientes con cirrosis avanzada, el trasplante hepático aislado o combinado con el pulmonar es un opción a considerar con tasas de supervivencia razonables (al año del 85% y a los 5 años del 64%) (28)(35)(36).



Tabla 3.- Complicaciones Hepatobiliares en los adultos con FQ

Complicaciones	Prevalencia (%)
Esteatosis hepática	20-60
Cirrosis biliar focal	20-30
Cirrosis multilobular	5-10
Hipertensión portal	2-5
Microvesícula	5-20
Distensión vesicular	3-20
Micro litiasis y barro biliar	30
Colelitiasis	15

*Modificada de: Debray D et al. Journal of Cystic Fibrosis. 2011; 10 (2): 29-36.

Reflujo gastroesofágico: existe una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico (RGE) del 35 al 80%. Está aumentado por el efecto relajante de la medicación sobre el esfínter esofágico inferior (37). La mitad de los pacientes con FQ reciben tratamiento anti reflujo.

Colopatía fibrosante: complicación diferente al SOID, que afecta al colon, generalmente en niños y adolescentes, y que parece asociarse a la ingesta de dosis elevadas de enzimas pancreáticas (> 10.000 UI/kg/día) y, especialmente, con un excipiente (Eudragit). Al fibrosarse el colon cursa con crisis oclusivas o suboclusivas que, en ocasiones, requiere tratamiento quirúrgico.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS o SOID): forma de obstrucción parcial crónica y recurrente del intestino que ocurre en pacientes con FQ y casi exclusivamente con IPE. Presenta una prevalencia próxima al 20% en adultos (38). Se produce por la obstrucción parcial (rara vez total) de la luz por contenido intestinal mucofecaloideo viscos en el íleon terminal y/o colon proximal.

Otras afectaciones: Se ha descrito que los pacientes con FQ tienen mayor prevalencia de colonización crónica por *Clostridium difficile* (32-50%), sobrecrecimiento bacteriano, tumores malignos del aparato digestivo y otras enfermedades como enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia al gluten e intolerancia a la lactosa.

1.5.4.- Alteraciones endocrino-metabólicas

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía en el proceso de la enfermedad y suele presentarse en pacientes con IPE, sobre todo en portadores de mutaciones graves como la F508del (39)(38). La diabetes mellitus no corresponde a los tipos 1 y 2, se trata de una entidad diferente y se denomina “diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística”. Como factores implicados se incluyen variaciones genéticas y el estrés oxidativo. No suele producir cetoacidosis y es asintomática en dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico. El gold estándar para el diagnóstico de la diabetes es el test de sobrecarga oral de glucosa. Se recomienda su uso como cribado, a partir de los 10 años de edad, ya que la presencia de diabetes relacionada con la FQ (DRFQ), es silente de forma habitual (40). Dados los inconvenientes de la sobrecarga oral de glucosa y de su variabilidad, algunos autores proponen emplear la HbA1c como método previo para detectar la necesidad de realizar la curva de glucemia (valores menores de 5,8% no la requerirían). No obstante, sigue existiendo gran controversia en este aspecto y el consenso sigue recomendando el cribado mediante sobrecarga oral (33) (41).

En 1998, la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) estableció cuatro categorías basadas en el test de sobrecarga oral de glucosa (42). No obstante, desde el consenso de 2010 para el tratamiento de la DRFQ desaparece la distinción entre diabetes mellitus con y sin hiperglucemia en ayunas y se añaden otros criterios diagnósticos en pacientes con reagudizaciones, nutrición enteral y gestación (tabla 4) (41)(43).

Tabla 4. Diagnóstico de la Diabetes Relacionada con la FQ (DRFQ)

Pacientes ambulatorios sanos	Nutrición por goteo continuo	Enfermedad aguda, esteroides sistémicos	Embarazo
Test de sobrecarga oral de glucosa de elección	Diagnóstico basado en niveles de glucosa $\geq$ 200mg/dl medidos en la mitad o inmediatamente postalimentación	Diagnóstico basado en hiperglucemia que persiste más de 48h	Diagnóstico basado en los siguiente valores de glucosa tras 75gr de sobrecarga oral de glucosa: 1. $\geq$ 92 mg/dl en ayunas 2. $\geq$ 180 mg/dl tras 1h de la sobrecarga 3. $\geq$ 153 mg/dl tras 2h de la sobrecarga
Diagnóstico si: 1. Glucemia en ayunas $\geq$ 126 mg/dl. 2. Glucemia tras 2h de sobrecarga oral $\geq$ 200mg/dl 3. Hb. Glicosilada $\geq$ 6.5% 4. Glucemia medida al azar $\geq$ 200mg/dl más poliuria, polidipsia.	Debe ser confirmada en 2 noches separadas	La hiperglucemia se define como: Glucemia en ayunas $\geq$ 126 mg/dl. Glucemia a las 2h postprandial $\geq$ 200mg/dl	
Todos los anteriores deben ser repetidos	Si es medida por glucemia capilar, debe ser confirmada con medición de laboratorio	Si es medida por glucemia capilar, debe ser confirmada con medición de laboratorio	

FQ: Fibrosis quística. Hb: Hemoglobina

La prevalencia de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en la FQ (TMHC-FQ) se incrementa de forma directa proporcionalmente al aumento en la supervivencia, siendo mayor del 25% en sujetos mayores de 20 años, del 43% en pacientes mayores de 30 años y del 50% en mayores de 40. En nuestro grupo, la prevalencia de TMHC-FQ es de un 30% con un 19% de diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) (44). La edad de presentación más frecuente es entre los 18 y 21 años, con predominio en el sexo femenino (45).

La patogenia de los TMHC-FQ es compleja y multifactorial y se han implicado la alteración genética y el estrés oxidativo. Se produce por la asociación de una secreción de insulina disminuida junto a un grado variable de resistencia insulínica. Además, existen niveles fluctuantes de resistencia a la insulina relacionados con las

Introducción

enfermedades agudas y crónicas. La insulinopenia es el resultado de una compleja interacción de factores genéticos, estrés oxidativo, factores ambientales y otros.

Se relaciona con fibrosis progresiva e infiltración grasa del páncreas tanto exocrino como endocrino, resultando en destrucción de la arquitectura de los islotes con pérdida de las células de secreción endocrina: insulina producida por las células beta, glucagón producido por las células alfa y polipéptido pancreático. Sin embargo, la correlación entre el grado de destrucción de las células beta y el desarrollo de diabetes es pobre. El metabolismo de la glucosa está fuertemente influenciado por otros factores asociados a la enfermedad, incluyendo desnutrición, infección aguda y crónica, un gasto energético elevado, deficiencia de glucagón, malabsorción, tránsito intestinal anormal y disfunción hepática. Estos factores son dinámicos, por lo que la tolerancia a la glucosa puede ser cambiante durante la vida del paciente (40).

Estas alteraciones se asocian a un deterioro de la función pulmonar y aumento en la morbilidad en la FQ (más evidente en mujeres) y suponen un marcador más de progresión de la enfermedad. Varios estudios han apuntado que el deterioro de la función pulmonar y de parámetros antropométricos, se produce entre 2 y 4 años antes del diagnóstico de estas alteraciones. De hecho, pérdidas de peso rápidas en el tiempo, o descensos en la función pulmonar no explicadas por exacerbaciones respiratorias pueden indicar la presencia de diabetes.

También debe considerarse que, a largo plazo, la DMRFQ también puede ocasionar complicaciones crónicas por lo que deben ser cribadas según las recomendaciones de la ADA para diabetes en general (46). Así, el 5-6% de los pacientes con esta alteración padecen retinopatía, el 3-16% nefropatía y del 5-21% sufren neuropatía. Sin embargo, no parece incrementar la mortalidad por enfermedad vascular aterosclerótica en personas con DMRFQ; no obstante, hemos de considerar que se ha incrementado la prevalencia de obesidad y sobrepeso en esta población y que la supervivencia está aumentando notablemente.

Para la mayoría de las personas con DMRFQ, el objetivo del tratamiento será mantener niveles de HbA1c menores del 7%, considerando que deben individualizarse los objetivos (47).

Según los consensos, el tratamiento de elección es la insulina, generalmente en pauta bolo-basal y con realización de autoanálisis de glucemia capilar y contaje de

carbohidratos (33)(48); no obstante, la reciente revisión Cochrane reconoce que no existen datos que demuestren la superioridad de unos tratamiento sobre otros, incluyendo las insulinas de acción prolongada, rápida o incluso antidiabéticos orales (49).

1.5.5.- Afectación genitourinaria

El 95% de los varones no son fértiles debido a la azoospermia, por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes como manifestación única de la enfermedad, aún presentando la prueba de sudor negativa (normal).

1.5.6.- Afectación de las glándulas sudoríparas

El aumento de las pérdidas de cloruro de sodio por el sudor es el sello característico de la enfermedad. La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede producir una depleción electrolítica grave y un síndrome pseudo-Bartter y, en épocas de mayor temperatura ambiental, deshidratación hiponatémica y alcalosis hipoclorémica grave. En ocasiones, puede ser la forma de debut de la enfermedad (50).

1.5.7.- Alteración esquelética

La prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en adultos y adolescentes con FQ es muy elevada. También puede ocurrir en niños. Estas alteraciones se han asociado a fenotipos más graves: peor función pulmonar, déficit de ácidos grasos, etc. Las personas con FQ tienen múltiples factores de riesgo para la inadecuada mineralización del hueso: desnutrición, insuficiencia pancreática y malabsorción, el empleo de corticoides, deficiencia de vitamina D y calcio, hipogonadismo y pubertad retrasada, diabetes mellitus e infección crónica. Parece que el déficit de vitamina K, también podría contribuir a alteraciones del metabolismo óseo. Se recomienda realizar ejercicios de resistencia y fuerza para prevenir la osteoporosis (51).

Introducción

Los consensos recomiendan realizar DEXA a todos los pacientes con FQ a partir de los 8-10 años de edad y repetirlo de forma individualizada (con una frecuencia entre 1 y 5 años) en función de la edad, el valor previo de la densitometría, si se han instaurado tratamiento y de los factores de riesgo para desarrollar osteoporosis. En menores de 20 años, se recomienda realizar densidad mineral ósea total y de columna lumbar y en mayores de esta edad, columna lumbar y cadera. Se debe valorar el Z-score en niños, mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años (se considera “baja densidad mineral ósea relacionada con FQ” por debajo de -2 SDS). En mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 se debe emplear el T-score (se considera osteoporosis si $< -2,5$ SDS). En sujetos menores de 20 años en los que la talla sea menor de una desviación estándar, respecto a la de los sujetos sanos de similar edad y sexo, se recomienda que el Z-score se ajuste por su talla (o edad para la talla) para evitar sobreestimación de déficits en la densidad mineral ósea (33)(51).

1.5.8.- Otras

Podemos encontrar otras alteraciones como hipertrofia de glándulas salivares, hemorragias retinianas, etc.

1.6.- DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

1.6.1.- Cribado Neonatal

El cribado o screening neonatal para la FQ se encuentra implementado actualmente en la mayoría de países con elevada prevalencia para esta enfermedad (Figura 5) (52). Los programas de cribado neonatal reducen la severidad de la enfermedad, carga de la misma y los costes de cuidado sanitario asociados. Además, previenen la pérdida de diagnósticos y/o el retraso de los mismos (53). Se han utilizado varios métodos de cribado como el test de tripsina inmunorreactiva (IRT) combinado con análisis de mutaciones de ADN, test de doble tripsina inmunorreactiva y test de proteína asociada a pancreatitis (PAP) (54). El método de cribado utilizado depende del área geográfica, la raza y la disponibilidad económica. En la mayoría de programas de cribado neonatal, el test de tripsina inmunorreactiva es el método utilizada seguido

Durante los últimos años se han modificado los criterios de diagnóstico, tanto los clínicos, incorporando el cribado neonatal o la ausencia bilateral de conductos deferentes, como los de laboratorio, incorporando nuevas pruebas diagnósticas y modificando el significado de las ya utilizadas (prueba del sudor) (55)(56).

Legend:

- National screening programmes (Green)
- Regional screening programmes (Light Green)
- Under consideration (Orange)
- No screening planned (White)

Percentages shown on map:

- 95% (Spain)
- 85% (Italy)
- 20% (Greece)
- 10% (Poland)

1.6.2.- Criterios Diagnósticos

Durante los últimos años se han modificado los criterios de diagnóstico, tanto los clínicos, incorporando el cribado neonatal o la ausencia bilateral de conductos deferentes, como los de laboratorio, incorporando nuevas pruebas diagnósticas y modificando el significado de las ya utilizadas (prueba del sudor) (55)(56).

Los criterios diagnósticos actuales se basan en la presencia de uno o más de los siguientes (57):

- 1) Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes,
- 2) Historia familiar de FQ (hermano o primo),
- 3) Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva).

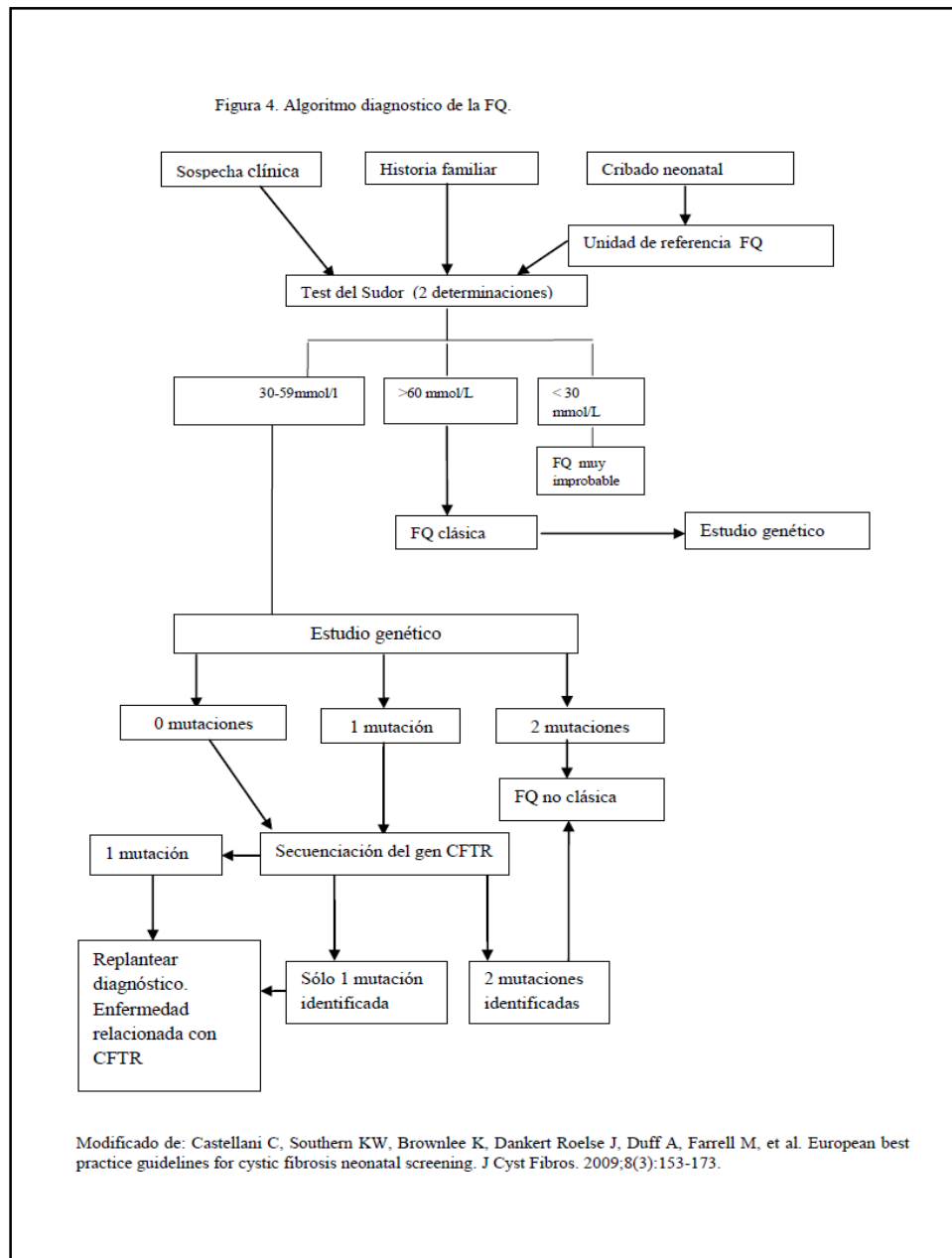
Asociado a una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (RTFQ):

Introducción

- 1) Dos pruebas de sudor en días alternos, realizadas por iontoforesis con pilocarpina, donde se demuestre elevación en los niveles de Cl o Na (55).
- 2) Identificar una mutación causante de FQ en cada alelo.
- 3) Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal (57).

La disponibilidad de estos estudios ha permitido expandir el conocimiento sobre el amplio espectro clínico de la enfermedad para detectar casos leves o de presentación atípica.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la FQ



La disfunción de la proteína reguladora transmembrana se puede detectar mediante:

1.6.3.- Prueba del sudor

Examen del sudor por clorimetría: La determinación del Cl en el sudor por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina es considerado como el método bioquímico más concluyente para confirmar el diagnóstico de FQ (58).

Se estimula la sudoración con pilocarpina y se recoge la muestra por medio del método “Macroduct” (*Macroduct Sweat Collection System*), el cual utiliza un disco cóncavo y un tubo espiral de plástico para la recogida del sudor. Posteriormente se realiza la determinación cuantitativa de la concentración de Cl en micromuestras con un cloridómetro. Se considera positivo una concentración de Cl >60 mmol/L; negativo, una concentración de Cl <30 mmol/L y dudoso un Cl entre 30-59 mmol/L.

Cuando el procedimiento se realiza en forma correcta, el examen del sudor es extremadamente fiable. Cuando un paciente con cuadro clínico sugestivo es persistentemente dudoso o negativo en los resultados del examen de sudor, deberá considerarse como un caso atípico y recurrir a otros estudios alternativos para tratar de establecer el diagnóstico (58).

Conductividad: El estudio del sudor por el método de conductividad representa una alternativa para el diagnóstico mucho más accesible y que correlaciona bien con los resultados obtenidos por titulación de Cl (59). Actualmente un gran porcentaje de centros de FQ en Europa y Estados Unidos utilizan este método a pesar de lo cual, no ha sido aprobado por la *Cystic Fibrosis Foundation* y el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) como método diagnóstico definitivo (60).

Lezana y colaboradores (61) compararon los resultados de ambos métodos mostrando una excelente correlación entre ambos. Valores de conductividad menores de 50 mmol/L excluyen el diagnóstico de FQ y valores mayores de 90 mmol/L

Introducción

confirman el diagnóstico; los valores entre 50 y 89 mmol/L deben ser considerados como dudosos.

1.6.4.- Análisis de las mutaciones del gen de la FQ

Para hacer el diagnóstico de FQ mediante estudio molecular, es necesario identificar una mutación del gen RTFQ en cada uno de los alelos del paciente.

1.6.5.- Estudio de la diferencia de potencial nasal transepitelial

Las anormalidades del transporte iónico en el epitelio respiratorio del paciente con FQ están asociadas con un potencial eléctrico diferente al de los individuos normales, lo cual ha sido utilizado como herramienta para discriminar casos dudosos de la enfermedad y para estudios de investigación (56).

1.6.6.- Concentración sérica de tripsina inmunorreactiva

Los niveles en suero de tripsina inmunoreactiva son más altos en los recién nacidos con FQ que en aquellos que no están afectados por la enfermedad. Esto puede ser debido al bloqueo de los conductos pancreáticos exocrinos. Las mediciones de dicho enzima, junto con la prueba del sudor y el análisis de las mutaciones, constituyen la base de los programas de detección selectiva de FQ en los recién nacidos (53).

1.7.- IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Hasta hace pocos años se consideraba que la FQ se asociaba a malnutrición debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufrían un deterioro de su estado nutricional en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos. Actualmente, la prevalencia de desnutrición en la FQ ha disminuido notablemente aunque siguen comunicándose cifras cercanas al 25% de los sujetos tanto en niños como en adultos (62).

La malnutrición afecta a la musculatura respiratoria y con ello a la función pulmonar, disminuye la tolerancia al ejercicio y conlleva una alteración inmunológica.

La desnutrición tanto en niños como en adultos se comporta como un factor de riesgo predictor de morbilidad y deterioro en la calidad de vida (33). La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar posee, por tanto, gran relevancia porque al descender de forma paralela influirían sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente (35). La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar. En relación a la función pulmonar, parece existir una clara interrelación entre desnutrición y deterioro de la misma así como con la colonización crónica (especialmente por *Pseudomonas*) que se acentúa con la edad.

Así, se considera en adultos criterio absoluto de desnutrición valores de IMC inferior a 18,5 kg/m². El objetivo sería alcanzar como mínimo valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y 23 kg/m² en hombres ya que se asocia a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV1 mayor al 60%). En niños se recomienda clasificar la desnutrición en función de los percentiles del IMC (menor al pc 10) para niños entre 2 y 19 años. Sin embargo, no existen puntos de corte tan claros como en adultos que puedan predecir valores de FEV1 en la espirometría, variando en relación a la edad. Por ello, se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían a menor grado de afectación pulmonar. En los niños con edades inferiores a los 2 años, se deben evaluar los percentiles de peso y de talla para su edad (34).

1.8.- PATOGENIA DE LAS DESNUTRICIÓN EN LA FQ

La génesis de la malnutrición está motivada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por tres factores: el aumento de los requerimientos, el descenso en la ingesta y el aumento de las pérdidas (Figura 6) (33)(63)(64).

1.- *Pérdidas energéticas*: la pérdida de nutrientes en heces debida a la maldigestión/malabsorción, principalmente por la afectación exocrina del páncreas y de otros órganos digestivos, es una causa conocida de desbalance energético. A pesar de la mejoría en la potencia de las enzimas pancreáticas que se administran en la actualidad, muchos pacientes persisten con esteatorrea incluso aunque reciban

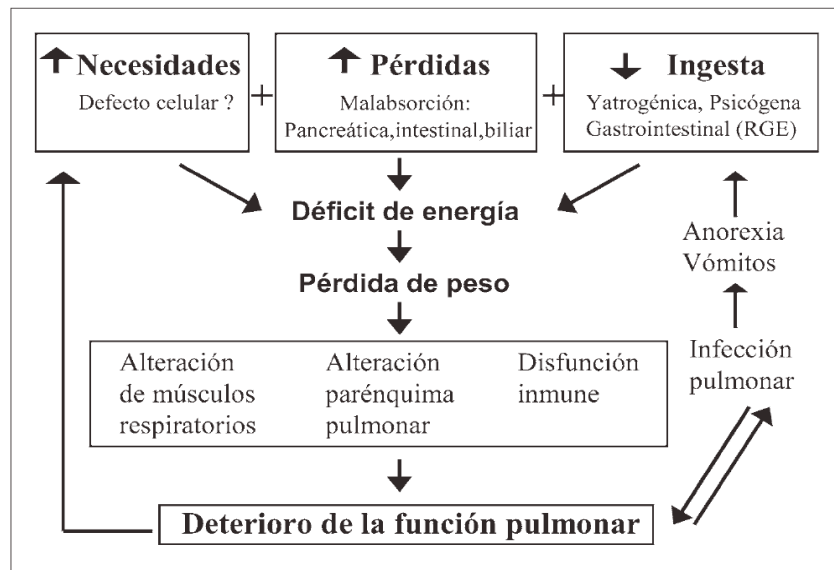
Introducción

cantidades adecuadas de suplementos enzimáticos (65). Alteraciones del pH intestinal, en la secreción de sales biliares, cumplimentación inadecuada o incluso interferencias con el moco intestinal, pueden favorecer la malabsorción. Además, la DMRFQ, si no se controla adecuadamente, puede provocar un aumento de las pérdidas calóricas por la glucosuria. Las resecciones intestinales previas, también pueden condicionar malabsorción de macro y/o micronutrientes (como ejemplo: déficits de vitamina K tras resecciones colónicas o de vitamina B12 tras cirugía de íleon terminal) (66).

2.- *Ingesta*: la esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción de intestino distal, la colopatía fibrosante, las alteraciones de la vía biliar extrahepática, la colestasis o la enfermedad hepática avanzada están relacionados con el bajo consumo calórico. Además, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por la anorexia, causando pérdida de peso aguda y, en estadios finales de la enfermedad pulmonar, la anorexia crónica es una característica constante. Además, los pacientes con enfermedad crónica severa presentan con mayor frecuencia trastornos psiquiátricos como depresión clínica, pudiendo producir anorexia severa.

3.- *Gasto energético y metabolismo*: el gasto energético basal (GEB) de los pacientes con FQ está aumentado (67). Existe controversia sobre las causas de este aumento. Diversos estudios experimentales y algunos clínicos, han sugerido que el genotipo influiría directamente incrementando el GEB, mayor en homocigotos F508del. Sin embargo, otros autores no encuentran esta relación cuando se corrige por el grado de función pulmonar. La enfermedad pulmonar junto con las reagudizaciones (la inflamación crónica asociada con liberación de citoquinas) y el aumento del trabajo respiratorio, aumentan el GEB (65)(66)(67).

Figura 6.- Patogenia de la malnutrición en la Fibrosis Quística



*Tomada de Oliveira G, Casilda C. Nutrición, Fibrosis Quística y Aparato Digestivo. Nutr Hosp. 2008. 23 (2) 71-86. RGE: Reflujo Gastroesofágico.

1.9.- TRATAMIENTO

1.9.1.- Tratamiento nutricional

Es fundamental asegurar un adecuado estado nutricional del paciente con FQ. Actualmente, una dieta alta en calorías y rica en grasas con enzimas pancreáticas (si existe IPE) es el tratamiento nutricional estándar en las personas con FQ (68). Estudios recientes han puesto de manifiesto que un aumento de la ingesta proteica puede ser necesaria para mantener la masa muscular (69). Recientemente, se ha evidenciado que un aumento en la ingesta de ácidos grasos esenciales, como el ácido linoleico, podría incrementar la supervivencia y el crecimiento en niños (70)(71); incluso se ha demostrado que la suplementación con mezclas definidas ácidos grasos parece mejorar parámetros respiratorios (espirométricos, reagudizaciones y consumo de antibióticos), inflamatorios y antropométricos (72). Para valorar el cumplimiento de una dieta correcta y equilibrada en pacientes con FQ, es de gran utilidad contar con una encuesta dietética de 7 días; además, nos permitirá evaluar de forma más precisa la determinación de la funcionalidad pancreática mediante el estudio de heces de 72 horas (73).

Introducción

Para los niños con FQ, se considera que la nutrición es adecuada si el crecimiento es similar al que experimentaría un niño de la misma edad sin FQ. Para los adultos, el objetivo es conseguir un adecuado IMC (34). Es importante que no sólo exista un aumento de masa grasa, si no que haya un adecuado porcentaje de masa magra ya que si ésta se encuentra en menor porcentaje se ha asociado un peor pronóstico de la enfermedad y no mejoría de la función pulmonar (69).

Recomendaciones dietéticas: debido a que las personas con FQ tienen un riesgo elevado de desarrollar malnutrición, se recomienda que su ingesta habitual aporte entre 120-150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad con el objetivo de alcanzar un crecimiento, peso y composición corporal adecuados según las guías europeas (las guías americanas recomiendan un aporte calórico 120-200% del aporte recomendado) (74). La distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total es aproximadamente el 20% en forma de proteínas, 40-45% de hidratos de carbono y entre el 35-40% de grasas. Respecto a la calidad de lípidos, se debe llevar una dieta saludable: menos del 10% de grasas saturadas, menos del 1% de ácidos grasos trans, menos del 10% en forma de ácidos grasos poliinsaturados y el resto a base de monoinsaturados (33). Debido a que los pacientes con FQ requieren un mayor aporte energético para cubrir sus requerimientos, no siempre llevan una dieta equilibrada y adecuada, pero ésta no parece ser la causa de la alteración del metabolismo lipídico que presentan en relación con la inflamación y oxidación lipídica (71).

Cuando coexiste la FQ con la diabetes mellitus, el objetivo esencial debe ser mantener un buen estado nutricional.

En recién nacidos y lactantes (primeros 6 meses de vida) diagnosticados de FQ, se recomienda lactancia materna exclusiva, dado que se ha asociado con una mejor función pulmonar y un menor número de infecciones que los que reciben lactancia artificial (75). Esto podría deberse a una mejoría de la función inmune y el efecto directo del DHA.



Nutrición artificial:

Suplementación oral: si no se consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos, con las modificaciones de la dieta y enzimas pancreáticas (cuando sean necesarias) y de posibles comorbilidades, se pueden indicar suplementos nutricionales artificiales vía oral. Tanto en niños como en adultos con FQ, la suplementación nutricional oral incrementa la energía total consumida sin reducir la ingesta calórica de alimentos naturales de forma significativa (33)(76).

Nutrición enteral por sonda (nasogástrica o gastrostomía): será el método utilizado cuando la vía oral no sea la elección. Se ha demostrado que mejora el aporte calórico, el peso en adultos y el crecimiento en niños, con ganancia de masa magra y grasa y en algunos trabajos se ha evidenciado una mejora de parámetros como la función pulmonar, la fuerza muscular o el balance nitrogenado y en algunos aspectos de la calidad de vida (33).

Cuando sea necesario su mantenimiento durante largos periodos de tiempo, se emplea la gastrostomía, puesto que conllevan escasas complicaciones y son mejor toleradas que la sonda nasogástrica (77).

Nutrición parenteral: indicada en las situaciones en las que el tracto gastrointestinal no está funcionando o es imposible acceder a él y está indicado el soporte nutricional artificial (33).

Enzimas pancreáticas: necesarias en los paciente con IPE. Permite a los pacientes tolerar una dieta normal o alta en grasa sin son tratados con enzimas pancreáticas a dosis adecuadas. En la mayoría de los casos, permiten alcanzar una absorción de grasa de entre 85-95% de la ingesta. Las enzimas pancreáticas deben administrarse con las comidas que contengan grasa (prácticamente todas, a excepción de las que sólo necesitan del borde en cepillo de la mucosa intestinal para su digestión como frutas, zumos de frutas, ciertas verduras...). La dosis ha de individualizarse y siempre se intentará la mínima eficaz. No se debe sobrepasar de 10000 UI lipasa/Kg de peso/día o 2500 lipasa/Kg de peso/dosis. La dosis de enzimas deben ajustarse según la clínica, la frecuencia y las características organolépticas de las heces. No obstante, ni la clínica ni la frecuencia de las deposiciones correlaciona bien con la dosis de enzimas ni con el grado de malabsorción por lo que la determinación de grasa en heces

Introducción

(preferiblemente de 3 días), junto con la encuesta dietética, permite calcular con mayor precisión el porcentaje de absorción de grasa de la dieta como ya se ha comentado con anterioridad (35)(33)(73). Además, también puede ser de utilidad la realización del test del hidrógeno espirado que valora la actividad de lactasa tras la ingesta de lactosa a través de la presencia de hidrógeno de aire espirado, pudiendo ser de utilidad también en los pacientes con sospecha de sobrecrecimiento bacteriano.

Suplementación de micronutrientes:

Minerales y Oligoelementos: los pacientes con FQ pueden tener requerimientos más elevados de sal, calcio, hierro, zinc y selenio como consecuencia del aumento de la sudoración, malabsorción intestinal e inflamación crónica, ya que estas situaciones son comunes en FQ. Así, en muchos pacientes es necesario suplementar con sal (cloruro sódico) en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, vómitos, diarrea, hipersudoración y/o altas temperaturas (78). Se recomienda alcanzar las recomendaciones dietéticas de calcio con alimentos naturales aunque puede suplementarse en caso de que la dieta sea deficitaria o en presencia de osteopenia/osteoporosis (51). El hierro solamente se ha de suplementar en caso de ferropenia. El zinc ha de suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda en todos los pacientes con IPE no controlada y si existe un déficit de vitamina A. Puede ser necesaria la adición de preparados de magnesio en pacientes en los que es necesaria la administración prolongada de aminoglucósidos (35).

Vitaminas: ver apartados 4 y 5.

1.9.2.- Tratamiento respiratorio

El tratamiento respiratorio lo veremos de forma conjunta con el tratamiento de las bronquiectasias no FQ (página 64).



1.9.3.- Nuevas terapias

El reciente desarrollo de fármacos que actúan a nivel del defecto genético y/o molecular de la RTFQ ha mejorado de forma considerable las opciones efectivas en el tratamiento modificador de la enfermedad en la FQ (79). La prevención de la enfermedad pulmonar con terapias efectivas que corrijan la función de la RTFQ es un objetivo claro y puede ser particularmente efectivo si se inicia de forma próxima al diagnóstico tras el screening neonatal (3).

Existen dos intentos terapéuticos de actuar de forma efectiva modificando la enfermedad a nivel del defecto molecular. El primero es el uso de pequeñas moléculas que modulan la proteína RTFQ y restauran el transporte iónico. El segundo es el uso terapéutico genético de corregir la mutación, el RNA o el DNA y producir una proteína RTFQ normal que corrige la RTFQ mutada disfuncional.

Terapia molecular: encaminada a corregir el defecto a nivel de la proteína RTFQ. La primera pequeña molécula que ha demostrado eficacia es el Ivacaftor (80)(81). Este fármaco ha sido identificado tras un proceso de estudio de alto rendimiento y posteriormente modificado para mejorar su efecto terapéutico (80). Los estudios preclínicos han mostrado que el Ivacaftor corrige la alteración del transporte de cloro mediado por la RTFQ en la mayoría de mutaciones de clase III, IV y algunas otras mutaciones con función residual en cultivos celulares y restaura la función mucociliar (82). Ensayos clínicos posteriores han mostrado que presenta una elevada eficacia en mutaciones de clase III, en particular en la mutación G551D. En comparación con placebo, el tratamiento con Ivacaftor mejora la función pulmonar (FEV1) aproximadamente un 10%, reduce la concentración de cloro en el sudor a aproximadamente 60 mmol/l, mejora la calidad de vida y reduce la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares (83). También ha sido probado en pacientes con mutaciones de clase IV, principalmente en los que presentan la mutación Arg117His (84). En este estudio, no hubo evidencia significativa en la función pulmonar, pero el Ivacaftor redujo la concentración de cloro en el sudor a aproximadamente a 25 mmol/l. Este tratamiento se encuentra comercializado en la actualidad.

Introducción

Existen otros tratamientos moleculares dirigidos a pacientes con mutación homocigota F508del que en combinación con un fármaco corrector restaura la función transportadora de la RTFQ y actúa como potenciador haciéndola funcional (85). Actualmente, existen ensayos clínicos en fase 3 del Lumacaftor en combinación con Ivacaftor. En comparación con placebo, esta combinación enlentece el descenso de FEV1, reduce la frecuencia de exacerbaciones pulmonares y produce mejoras en el IMC. No se han evidenciado mejoras significativas en el peso ni en la calidad de vida. Parece que podría mejorar la secreción de insulina e incluso la absorción de la grasa. En un 10% de los pacientes han presentado opresión torácica y broncoconstricción (86). Este fármaco ya se encuentra comercializado en EEUU. De momento, la guía NICE no ha aprobado su comercialización por considerar que no es coste-efectivo. En España, de momento no se ha comercializado. Hasta el momento, este tipo de terapias han tenido más éxito que las génicas (87).

Terapias génicas: destinadas a corregir la alteración genética. Desde que el gen de la RTFQ fue clonado, se han generado múltiples terapias génicas. La terapia génica está explorando la forma de introducir copias normales del gen en las vías respiratorias de los pacientes con FQ. Consiste en la inserción de un vector recombinante viral al que se le extrae su ADN y se sustituye por el nuevo ADN terapéutico, de manera que este vector viral sirva de vehículo para insertar el ADN en la célula diana. Hasta el momento, se han usado diversos tipos de virus como adenovirus o lentivirus. Además, también se han desarrollado partículas no virales como nanopartículas con ADN con capacidad para insertar ADN. Sin embargo, los resultados por el momento, han sido pobres debido a que la duración de la expresión del gen introducido era corta con ambos tipos de vectores. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la función de la RTFQ puede restaurarse a nivel nasal en personas con FQ. El primer gran estudio – ensayo clínico aleatorizado, doble ciego– a nivel pulmonar ha sido conocido recientemente; consistió en la administración de terapia nebulizada con un complejo liposomal genético pGM169/GL67A vs placebo, mostrando efectos importantes a nivel de FEV1 y algunas medidas pulmonares en el TC en el grupo que recibió tratamiento genético al comparar con el placebo, sin evidenciarse un incremento en los efectos secundarios (88). El UK Gene Therapy Consortium está desarrollando un

ensayo clínico en fase 2 para evaluar la eficacia clínica de un vector optimizado de ADN plasmídico/liposoma (87).

Es probable que, conforme se vayan teniendo resultados de estas y otras moléculas nuevas, sea necesaria una molécula o combinación de estas según la o las mutaciones existentes en cada paciente, pero el futuro es prometedor y se están dando importantes pasos para conseguir un tratamiento que consiga actuar de forma efectiva sobre la causa de la enfermedad.

2.- BRONQUIECTASIAS NO FQ

2.1.- DEFINICIÓN DE BROQUIECTASIAS

Las bronquiectasias (BQ) ocurren por la alteración del epitelio ciliar e inflamación crónica de la pared bronquial provocando dilataciones anómalas e irreversibles de los bronquios cartilaginosos, que se acompañan de destrucción de los componentes muscular y elástico de la pared bronquial. Las lesiones estructurales de la pared bronquial predisponen a una alteración de la secreción -supuración- bronquial crónica y a un grado variable de alteración ventilatoria de predominio obstructivo. Las BQ no son una enfermedad en sí mismas sino el resultado final de enfermedades diferentes que tienen puntos de manejo en común (89)(90).

Suelen dividirse en BQ debidas a Fibrosis Quística (FQ), representando un pequeño porcentaje y se controlan en unidades especializadas y BQ no FQ (BQ), que afectan a una población heterogénea, presentando diferentes etiologías, y en un elevado porcentaje, se controlan en consultas no especializadas (89). Desde hace aproximadamente dos décadas las BQ no asociadas a FQ se consideraban una enfermedad respiratoria huérfana debido a que se pensaba que presentaban una baja frecuencia en países desarrollados (91). Actualmente se reconoce su importancia como causa de morbilidad respiratoria (92). En España, en los últimos años, se están creando unidades monográficas donde se atienden a estos pacientes en casos de infecciones crónicas, exacerbaciones recurrentes o bronquiectasias con una etiología susceptible de recibir un tratamiento específico.

2.2.- EPIDEMIOLOGIA

Es complicado poder determinar la prevalencia exacta de las BQ, dado que las diferentes enfermedades que causan BQ presentan variaciones en el tiempo y en las diferentes áreas geográficas, dependiendo también de la técnica diagnóstica utilizada (la tomografía computerizada de alta resolución –TACAR- puede identificar BQ incluso en pacientes asintomáticos) (93).

Las BQ son más frecuentes en mujeres y su prevalencia aumenta con la edad. Así, ante la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las enfermedades y el avance espectacular de las técnicas de imagen se ha incrementado de forma muy significativa el número de diagnósticos de BQ en los últimos años (89)(92)(94). Estudios recientes muestran una alta prevalencia y elevada y creciente tasa de mortalidad, sobre todo en personas de edad avanzada y un aumento de la morbilidad y del número de ingresos por BQ, con un importante coste e impacto sanitario (95)(96)(97)(98)(99)(100). La incidencia y prevalencia de las BQ en los países en vías de desarrollo sigue siendo en gran medida desconocida. Existen ciertos grupos demográficos con mayor riesgo para el desarrollo de BQ, sobre todo en ambientes socioeconómicos desfavorecidos o con altos índices de infecciones pulmonares en la infancia (101). Entre los factores que contribuyen a la reducción de la incidencia de BQ secundarias a infecciones en los países desarrollados se incluyen: menor hacinamiento, mejora de la higiene, altas tasas de inmunización/vacunación, menor incidencia de tuberculosis pulmonar, mejoras en la terapia antibiótica, una mejor nutrición y mejor acceso a la atención de la salud (102).

En Estados Unidos se ha estimado una prevalencia de 53 casos por 100.000 adultos (4,2/100.000 en la franja de edad de 18 a 34 años y 271,8/100.000 en mayores de 75 años), con predominio en mujeres, no fumadoras, de todas las edades. Generan un coste anual ligeramente superior al de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo cual supone un importante impacto sanitario (100). Además, un estudio realizado en Estados Unidos entre los años 1993 a 2006 puso de manifiesto una tasa de hospitalización de 16,5 por cada 100.000 habitantes, con una mayor tasa de hospitalizaciones asociadas a las bronquiectasias en mujeres y personas mayores de 60 años, con un coste medio por agudización de 7.827 dólares (98). Con respecto a la mortalidad, en un estudio realizado en Inglaterra y Gales del año 2001 a 2007, se observó un aumento de la misma del 3% por año, principalmente debido a un aumento en los grupos de edad avanzada con una caída en los grupos más jóvenes (11). Así, podemos decir que las BQ son actualmente una enfermedad con una tasa de mortalidad no sólo significativa, sino creciente, sobre todo en individuos de edad avanzada con enfermedades respiratorias o sistémicas crónicas, en los que la

Introducción

prevalencia de BQ es probablemente mucho mayor de la esperada (92). Como ejemplo podemos citar que más del 50% de los sujetos con EPOC moderada-grave tienen BQ asociadas, presentando un fenotipo específico de esta enfermedad con más agudizaciones y más graves, así como mayor inflamación bronquial y sistémica (95)(103).

2.3.- FISIOPATOLOGÍA

El árbol respiratorio se encuentra recubierto por una secreción procedente del epitelio y de la actividad de las glándulas submucosas. En dicha secreción podemos diferenciar dos capas: una más fluida, de espesor similar a la de los cilios del epitelio y que les permitirá un movimiento adecuado y libre y, otra capa de mayor viscosidad que la cubre. El movimiento de los cilios permite a la secreción progresar hacia los grandes bronquios, ayudando a eliminar las partículas y las bacterias retenidas en la capa de mayor viscosidad. Este proceso, permite limpiar el árbol bronquial de sustancias externas al organismo (104).

Las BQ no deben considerarse una enfermedad en sí misma, sino que son el resultado final de una variedad heterogénea de procesos patológicos, los cuales tienen en común el favorecer la reacción inflamatoria local, la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial y el retraso en la eliminación de las secreciones bronquiales. Las BQ son resultado de una combinación de múltiples factores: infección, inflamación, lesión del sistema mucociliar y proceso de reparación de la vía aérea. Existen diferencias dependiendo del desencadenante etiológico inicial (105)(106)(107)(108). *Cole* desarrolló la hipótesis del círculo vicioso: una agresión inicial sobre la vía aérea compromete el funcionamiento del sistema mucociliar dificultando la eliminación del moco. Ésto produce un nicho ecológico ideal para la colonización por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) y se produce un sobrecrecimiento bacteriano que da lugar a la alteración de los mecanismos de defensa del epitelio bronquial. Al mantener las bacterias un contacto prolongado con el epitelio, se produce una reacción inflamatoria crónica con liberación de enzimas proteolíticas que resultan en un daño epitelial y mayor empeoramiento del aclaramiento mucociliar (107). En general, las bacterias que colonizan la mucosa

respiratoria tienen menor virulencia, no se adhieren al epitelio ni invaden los tejidos pero desarrollan mecanismos que facilitan su persistencia entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los antibióticos (biopelículas, hipermutabilidad, mutantes resistentes...). Todo este proceso que ocurre de forma crónica genera inflamación sin invasión de los tejidos adyacentes, debido al elevado inóculo bacteriano, con agudizaciones infecciosas de repetición y daño pulmonar progresivo (105)(109)(108).

Los tipos de células implicadas en la inflamación bronquial son los neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Los neutrófilos predominan en la luz bronquial y los macrófagos y linfocitos en la pared (110).

El diagnóstico de esta situación se realiza mediante la clínica y los cultivos microbiológicos. Además, hemos de tener en cuenta que el volumen y el color del esputo se relacionan con la cantidad de células inflamatorias (111) y los síntomas generales. En personas con BQ que no pueden expectorar puede utilizarse el esputo inducido y en aquellos con esputo negativo y con curso clínico desfavorable, puede ser necesaria la broncoscopia (101).

En adultos con BQ, los Microorganismos Potencialmente Patógenos (MPP) más frecuentes son *Haemophilus influenzae* no tipable y *Pseudomonas aeruginosa* (PA). La PA se aísla sobre todo en los pacientes de mayor edad, con peor función pulmonar, mayor número de ingresos y más cursos de antibióticos. El *Staphylococcus aureus* es más frecuente en FQ y en casos de Aspergilosis Bronco-Pulmonar Alérgica. En algunos pacientes, la colonización es polimicrobiana. La transición desde formas no mucosas a formas mucosas es un indicador de infección crónica y se asocia a empeoramiento clínico, mayor daño tisular, deterioro de la función pulmonar y peor pronóstico. Es muy complicado erradicarlos pudiendo decir incluso que prácticamente imposible, aunque el tratamiento antibiótico reduce los recuentos bacterianos y mejora la función respiratoria. En adultos, los microorganismos responsables de las agudizaciones suelen ser los mismos presentes en los periodos de estabilidad (en más del 94% de los casos presentan el mismo morfotipo) (89)(112)(113)(114).

2.4.- CLÍNICA

Las BQ presentan un curso clínico crónico y progresivo con una presentación clínica amplia y diversa que depende de diversos factores como la edad, la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones y el tiempo de evolución. El inicio de los síntomas es variable en función de la etiología que las produce, por lo que puede existir un retraso significativo entre el comienzo de los síntomas respiratorios y el momento del diagnóstico. Pueden aparecer después de procesos infecciosos pulmonares graves o de manera más silente tras episodios de bronquitis de repetición. En series pediátricas, la duración de los síntomas antes del diagnóstico puede comprender desde 1 mes hasta 11 años (91) (115), siendo la edad promedio de inicio de los síntomas entre 1 y 2,3 años (116). En adultos, muchos pacientes han tenido síntomas durante más de 30 años antes del diagnóstico (102).

La tos productiva crónica de larga evolución es el síntoma dominante en los pacientes con BQ, presentándose en más del 90% de los pacientes y siendo productiva a diario en 75-100% de los casos y mucopurulenta o purulenta en 71-97% (93). En algunos casos, los pacientes están asintomáticos con las denominadas BQ secas. Es menos frecuente encontrar hemoptisis como síntoma. Además, es característica en las personas con BQ la presencia de infecciones respiratorias de repetición, pudiendo estar dichos pacientes asintomáticos o presentar expectoración crónica entre periodos. Un número elevado de pacientes -más del 70 %- presentan rinosinusitis que suele acompañar a bronquiectasias difusas y suele indicar la existencia de una enfermedad sistémica de base (especialmente las debidas a FQ, discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencias primarias, síndrome de Young, síndrome de las uñas amarillas o panbronquiolitis difusa) (89)(117)(118)(119). En las distintas series publicadas dependiendo de la edad y de la evolución de la enfermedad, las personas con BQ pueden presentar con una frecuencia variable, expectoración hemoptoica o hemoptisis recidivante, disnea, hiperreactividad bronquial (HRBI), dolor torácico, astenia y pérdida de peso (117). Durante los episodios de exacerbación puede aparecer dolor torácico, incremento de la tos y del volumen de esputo, que suele hacerse más purulento; aumento de la disnea y sibilancias; febrícula y con menor frecuencia hemoptisis. La amiloidosis secundaria es una complicación rara.

La exploración física puede ser normal o revelar a la auscultación grados variables de estertores crepitantes, sibilancias y/o roncus. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar acropaquias (cuando existe un trastorno importante de la ventilación/perfusión), caquexia y en fases avanzadas signos de insuficiencia respiratoria y/o cor pulmonale. Las BQ suelen cursar con un grado variable de obstrucción del flujo aéreo (disminución de la FEV1 y del cociente FEV1/FVC) que en algunos casos se acompaña de hiperreactividad bronquial. Generalmente, el grado de obstrucción asociado suele ser poco reversible tras tratamiento broncodilatador.

2.5.- DIAGNÓSTICO

2.5.1.- Diagnóstico de Bronquiectasias

La historia clínica es la primera aproximación frente a un paciente con sospecha de BQ. La confirmación diagnóstica se realizara siempre con una Tomografía Computerizada de Alta Resolución (TACAR), gold estándar, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93% tanto en la detección de BQ como en la valoración de los cambios evolutivos de las lesiones estructurales. Debe realizarse en el diagnóstico de sospecha en los siguientes casos (120):

A.-En población pediátrica

- Asma de mal control.
- Niños con tos crónica productiva, especialmente entre los procesos virales y de duración de más de ocho semanas.
- Enfermedad tosferinoide que resuelta después de seis meses.
- Síntomas físicos persistentes e inexplicables, especialmente crepitantes pulmonares persistentes.
- Síntomas respiratorios en niños con trastornos estructurales o funcionales del esófago y la vía aérea superior.
- Hemoptisis inexplicable.

Introducción

B.-En población adulta

- Tos persistente productiva en los siguientes casos:
 - Edad joven.
 - Historia de los síntomas durante muchos años.
 - Ausencia de antecedentes de tabaquismo.
 - Expectoración purulenta a diario o de grandes volúmenes.
 - Hemoptisis
- Hemoptisis inexplicable o tos no productiva (tras la exclusión de otras causas).
- En pacientes con EPOC cuando:
 - El manejo complicado.
 - Lenta recuperación de las infecciones de vías respiratorias inferiores.
 - Agudizaciones recurrentes.
 - Expectoración purulenta a diario o de grandes volúmenes.
 - Colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.

Las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en la identificación de las BQ puesto que el concepto de BQ es morfológico. Ante todo paciente con sospecha clínica de BQ deberá realizarse una radiografía de tórax aunque esta prueba muestra escasa sensibilidad (depende de la técnica empleada, del observador y de la gravedad), ya que nos aporta imágenes inespecíficas y poca información sobre la extensión de la enfermedad. Por lo que ante una radiografía de tórax normal no podemos excluir el diagnóstico y los pacientes no deben diagnosticarse de BQ sólo sobre la base de una radiografía de tórax sugerente (93). La TACAR tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90% para la detección de BQ, así como para valorar su extensión y morfología por lo que es la técnica de elección para su diagnóstico (89).

Para el estudio de las BQ se recomienda el protocolo descrito por Grenier (121) siendo su principal ventaja la adquisición de imágenes de alta resolución con una baja exposición a radiación (las imágenes se obtienen usando 1 mm o 1,5 mm de colimación a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución). Los cortes obtenidos en espiración pueden ayudar a valorar el atrapamiento aéreo así como las alteraciones en la pequeña vía aérea. Los criterios descritos por Naidich (122) para la identificación de las BQ por TACAR siguen

estando vigentes. La demostración de la dilatación bronquial tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente es el signo fundamental (122). Existen diferentes escalas o sistemas de puntuación, la escala de Bhalla es la más utilizada (123), dado que valora de forma detallada la extensión y gravedad de la enfermedad, además tiene una buena concordancia interobservador y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar. Las nuevas técnicas de TC helicoidal y multidetector proporcionan ventajas para diseñar protocolos específicos para el diagnóstico y seguimiento de la patología de la vía aérea: requieren menos tiempo de apnea, pueden reconstruirse las imágenes en distintos planos y estimar cuantitativamente el volumen pulmonar; sin embargo, las dosis de radiación son mayores, requiere más tiempo y esfuerzo para el post-procesamiento y valoración del estudio y hasta el momento no existen protocolos validados (124).

Las BQ pueden ser difusas o localizadas sobre la base de la apariencia en el TACAR. Las difusas sugieren un problema subyacente sistémico, mientras que las localizadas sugieren obstrucción intra o extrabronquial (94). La TACAR puede sugerir la etiología en casos de malformaciones congénitas, situs inversus, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de α 1antitripsina. Las BQ secundarias a tuberculosis predominan en campos superiores o en lóbulo medio mientras que en la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) son centrales (110). La presencia de múltiples nódulos pequeños asociados, de predominio en lóbulo y lóbulo medio, sugieren infección por micobacterias no tuberculosas (MNT) (89). Las BQ por tracción (imagen radiológica de dilatación bronquial sin engrosamiento de la pared ni síntomas específicos de hipersecreción bronquial) que suelen ser secundarias a otra patología pulmonar (generalmente intersticial) requieren un manejo diferente (118).

Tabla 5.- Signos directos de BQ en TACAR

-Dilatación Bronquial ^a ^º

Índice broncoarterial mayor que 1^a

-Anormalidades del contorno bronquial ^a ^º

Signo del anillo de sello (corte transversal)

Raíl de tranvía (horizontalmente al corte)

Ristra de perlas (horizontalmente al corte)

Quistes arracimados

-Falta de afilamiento bronquial más de 2cm distal a la bifurcación ^º

-Visualización de bronquios periféricos ^a ^º

A menos de 1 cm de la pleura costal

En contacto con la pleura mediastínica.

SIGNOS INDIRECTOS

-Engrosamiento peribronquial ^a ^º

-Impactos mucoides ^a ^º

-Estructuras tubulares o en forma de Y ^a ^º

-Opacidades redondeadas o ramificadas (cortes tranversales) ^a ^º

-Niveles hidroaéreos^º

-Patrón en mosaico ^a

-Nódulos centrolobulillares, nódulos en árbol en brote ^a

-Áreas focales de atrapamiento aéreo ^a

-Atelectasias / consolidación ^a

^a Hallazgos más frecuentes ^º Hallazgos más útiles para el diagnóstico diferencial TACAR: tomografía computarizada de alta resolución Tomada de.-Webb WR. Muller NL.Naidich DP. Airways diseases. En: High resolución CT of the lung. Third edition. Philadelphia; 2001: 467-546.

Tabla 6. Sistema de puntuación de FQ basado en TAC-AR

SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA FQ BASADO EN TAC-AR				
Parámetro	Puntuación			
	0	1	2	3
Gravedad de las Bronquiectasias	Ausentes	Leve: diámetro de la luz ligeramente mayor que el diámetro del vaso adyacente	Moderado: luz 2 - 3 veces mayor que el diámetro del vaso	Grave: luz > 3 veces mayor que el diámetro del vaso
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve: engrosamiento de la pared igual al diámetro del vaso adyacente	Moderado: engrosamiento de la pared mayor y hasta el doble del diámetro del vaso	Grave: engrosamiento de la pared mayor del doble del diámetro del vaso
Extensión de las bronquiectasias (nº de segmentos BP)	Ausentes	1 - 5	6 - 9	> 9
Extensión de los tapones de moco (nº de segmentos BP)	Ausentes	1 - 5	6 - 9	> 9
Saculaciones o abscesos (nº de segmentos BP)	Ausentes	1 - 5	6 - 9	> 9
Generaciones de divisiones bronquiales afectas (Bronquiectasias/Tapones)	Ausentes	Hasta la 4ª generación	Hasta la 5ª generación	Hasta la 6ª generación y distal
Nº de Bullas	Ausentes	Unilateral (no > 4)	Bilateral (no > 4)	> 4
Enfisema (nº de segmentos BP)	Ausente	1 - 5	> 5	
Colapso/condensación	Ausentes	Subsegmentario	Segmentario/Lobar	

Calcular la puntuación según esta tabla. Añadir la letra *P* si existen tapones de moco (Plugging) y *T* si existe engrosamiento peribronquial (Thickening). Restar el resultado de 25 para determinar la puntuación del paciente. Esta última puede usarse con el puntaje clínico de Schawchman-Kulczycki modificado por Doershuk.

Bhalla y cols. Cystic Fibrosis: Scoring System with Thin-Section CT. Radiology 1991; 179: 783-788.

Tomada y traducida de: Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, Mc Cauley DI, Naidich DP, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991; 179: 783-788.

2.5.1.- Diagnóstico Etiológico

Las BQ son consecuencia de una amplia variedad de procesos patológicos (Tabla 7). La frecuencia de las distintas causas, así como el porcentaje de BQ consideradas idiopáticas (24-53%), varía considerablemente en las series publicadas dependiendo de la edad y procedencia geográfica de los sujetos estudiados y del protocolo diagnóstico empleado (102)(125). La causa más frecuente (supone hasta un 30-42%, según las series) es la post-infecciosa (bacterias, virus, tosferina o tuberculosis). En los países desarrollados, las BQ secundarias a infecciones son cada vez menos frecuentes y es mayor el porcentaje de pacientes con una enfermedad subyacente que los predispone a inflamación persistente en el árbol bronquial y a infecciones crónicas o recurrentes (93)(101). En los niños lactantes y en la primera infancia y en ancianos el sistema inmune es menos eficaz lo que se traduce en un incremento en la incidencia de infección en estos grupos aumentando el riesgo de desarrollar BQ (110). Actualmente está claramente justificada la búsqueda sistemática de las causas con un protocolo detallado y sistemático de pruebas diagnósticas ya que varios estudios han demostrado que establecer la etiología tiene implicaciones clínicas de relevancia con mejoras en el tratamiento y el pronóstico (89)(102)(105)(109)(119)(125)(126).

El estudio de la etiología y, por consiguiente, la elección de las pruebas diagnósticas debe dirigirse por la historia clínica y/o los datos suministrados por la TACAR. La fibrobroncoscopia puede estar indicada en pacientes con hemoptisis, para realizar biopsias bronquiales, en el estudio de discinesias ciliares o en la investigación bacteriológica en pacientes que no responden a tratamiento antibiótico. Siempre se ha de descartar ante unas BQ sin orientación etiológica clara las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos (Ac), reflujo gastroesofágico, aspergilosis broncopulmonar alérgica, infección por micobacterias, FQ, discinesia ciliar primaria, déficit de α -1antitripsina y otras enfermedades asociadas, ya que requieren un manejo específico (89). Por ello, habrá que hacer un estudio etiológico, como mínimo que conste de analítica general, cultivos de esputo, pruebas de función respiratoria (PFR), estudio inmunológico completo, test del sudor, IgE total, prick cutáneo, estudio del aclaramiento mucociliar (según la técnica disponible en el centro: gammagrafía

motilidad ciliar –99m Tc albúmina coloidal– o prueba de la sacarina u óxido nítrico nasal), α -1antitripsina y factor reumatoide (127).

Tabla 7. Etiología de BQ

	n= 2047 (100%)
Postinfecciosas:	613 (30)
TBC	380 (18,6)
No TBC	233 (11,4)
Idiopática	496 (24,2)
Fibrosis Quística	255 (12,5)
Inmunodeficiencias primarias	192 (9,4)
EPOC	160 (7,8)
Asma	110 (5,4)
Discinesia ciliar	60 (2,9)
Enfermedades sistémicas o del tejido conectivo	29 (1,4)
Aspiración	20 (0,9)
RGE	13 (0,6)
Inhalación de gases	6 (0,3)
Inhalación de drogas	4 (0,2)
ABPA	18 (0,9)
Malformaciones congénitas:	14 (0,7)
Patología traqueobronquial	11 (0,5)
Síndrome Swyer-James	3 (0,1)
Inmunodeficiencias secundarias:	11 (0,5)
VIH	4 (0,2)
Post-trasplante	4 (0,2)
Neoplasias	3 (0,1)
Déficit alfa 1 antitripsina	10 (0,5)
Obstrucción bronquial	6 (0,3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	5 (0,2)
Infarto pulmonar por TEP	5 (0,2)
Síndrome de Young	5 (0,2)
Síndrome de las uñas amarillas	4 (0,2)
Rinosinusitis purulenta	4 (0,2)
Panbronquiolitis	2 (0,1)
Quiste hidatídico	2 (0,1)
Otros	2 (0,1)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RGE: reflujo gastro-esofágico; ABPA: Aspergillosis Broncopulmonar Alérgica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TEP: tromboembolismo pulmonar. Tomada de: Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Etiology of Bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the historical Spanish registry of Bronchiectasis. Arch Bronconeumol. 2016.

2.6.- IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LAS BQ

Las personas con enfermedad respiratoria crónica suelen presentar un incremento del gasto energético basal ya que presentan un aumento del trabajo respiratorio (puesto que éste es más ineficiente), así como por la inflamación sistémica crónica con liberación de citocinas proinflamatorias y catabólicas (por ejemplo el TNF α) y por el propio tratamiento (los agonistas β 2 lo incrementan un 8%). Los corticoesteroides, que forman parte del tratamiento, también aumentan el catabolismo proteico e inhiben la síntesis de proteínas. También, se ha objetivado que existe un incremento en el gasto por actividad física, debido a una posible ineficiencia mecánica y metabólica de los músculos estriados. Además, se ha descrito una ingesta inadecuada calórica y/o proteica en relación a los requerimientos, especialmente en un subgrupo de pacientes hipermetabólicos y durante las agudizaciones respiratorias. El empeoramiento del estado nutricional guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad y de mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (incluyendo BQ), independiente del grado de disfunción pulmonar. La pérdida de masa muscular respiratoria es común en personas con desnutrición sin enfermedad respiratoria. Además, la desnutrición va acompañada de una pérdida de masa diafragmática, alteraciones metabólicas y estructurales del músculo estriado y del parénquima pulmonar, así como alteraciones en la inmunidad humoral y celular (128)(129)(130). Así, en un trabajo reciente de nuestro grupo se pone de manifiesto que el uso de un suplemento nutricional vía oral enriquecido con HMB, en un grupo de pacientes con BQ en un programa de rehabilitación, puede mejorar la composición corporal, la densidad mineral ósea, la fuerza muscular y la calidad de vida (131).

Sin embargo, la prevalencia de la desnutrición en pacientes con BQ no debidas a FQ no ha sido bien estudiada. En un estudio reciente en BQ, el índice de masa corporal (IMC) fue un factor predictivo independiente de supervivencia; el nivel de corte por debajo del cual se incrementaba la mortalidad fue de 20 kg/m² (129). En otro estudio en pacientes con enfermedad pulmonar en estadio terminal (incluyendo 33 pacientes con BQ), la desnutrición medida con el IMC (< 20 kg/m²) y el grado de inflamación crónica (estimado mediante la PCR), fueron los mayores determinantes de

la hospitalización y riesgo de muerte (132). Así, los pacientes con BQ presentaron una mayor elevación de la PCR y los pacientes con oxigenoterapia domiciliaria o ventilación mecánica domiciliaria la desnutrición de masa magra en pacientes con bronquiectasias podría alcanzar cifras cercanas al 80%. En un reciente estudio de nuestro grupo, se ha evidenciado que el presentar un IMC inferior a 23 kg/m² es un factor predictor independiente de colonización por micobacterias atípicas –no tuberculosis- (133).

En pacientes con BQ FQ, no FQ y EPOC, se han descrito niveles elevados de citocinas proinflamatorias asociadas a un aumento de la proteólisis muscular, descenso de masa magra y a mayor número de exacerbaciones, incluso en pacientes estables (134)(135)(136)(137). Así mismo se han encontrado niveles elevados de biomarcadores de estrés oxidativo (138). En un trabajo de nuestro grupo que constaba de 93 pacientes con BQ estables (43 con FQ) encontramos que la prevalencia de desnutrición de masa magra fue del 31% sin diferencias significativas en función de la etiología de las bronquiectasias (no FQ vs FQ). Así mismo, se observaron correlaciones entre citocinas inflamatorias (especialmente la IL-6) y el número de exacerbaciones, el volumen de la broncorrea, parámetros espirométricos (FEV1) y la puntuación Bhalla. Los pacientes con mayor gravedad desde el punto de vista respiratorio, malnutridos y con diabetes presentaban niveles significativamente más elevados de IL-6 (139)(138). Además, en otro estudio reciente de nuestro grupo se puso de manifiesto que en comparación con el grupo control, los pacientes con BQ presentaron un incremento de los TBARs y 8-isoprostanos y un descenso de la superóxido dismutasa y capacidad antioxidante total. También se evidenció un aumento del anión superóxido intracelular y el peróxido de hidrógeno en leucocitos, linfocitos, monocitos y neutrofilos en comparación con los controles sanos. Por lo que se evidenció que los biomarcadores de estrés oxidativo en plasma y a nivel intracelular se encontraban aumentados en los pacientes con BQ al compararlos con un grupo control (138).

Otro trabajo de nuestro grupo puso de manifiesto la importancia de la dieta mediterránea en esta población, dado que los pacientes con BQ presentaban mayores niveles de ansiedad y depresión –determinado mediante escala HADS- (140) y aquellos que llevaban una dieta mediterránea presentaban menor prevalencia de estos trastornos, particularmente de depresión y experimentaban una mejora de la calidad de vida (141).

2.7.- VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD Y SEGUIMIENTO. PRONÓSTICO

Las BQ son una patología crónica y progresiva cuyo pronóstico depende de la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones, la repercusión en la función pulmonar y de la frecuencia y gravedad de las agudizaciones. La colonización bronquial crónica, especialmente por *Pseudomona aeruginosa* (se ha observado disminución del FEV1 de 123 ml / año en pacientes colonizados), las exacerbaciones agudas graves y la inflamación sistémica se asocian con progresión de la enfermedad y con el descenso de la función pulmonar. La insuficiencia respiratoria crónica, la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale son factores de mal pronóstico (118)(112)(142). La mortalidad por BQ es mayor en pacientes con hipoxemia, hipercapnia y gran extensión radiológica, y en los que requieren ingreso en UVI se ha descrito una tasa de supervivencia del 60% a 4 años (143).

La espirometría añade información útil para valorar la gravedad del cuadro clínico, ya que puede servir como un marcador de la progresión de las agudizaciones infecciosas intercurrentes y de la enfermedad, aunque no es sensible para detectar cambios estructurales precoces, por lo que no sirve para el diagnóstico (94). Se ha observado en pacientes con BQ no fumadores pérdida de la función pulmonar con una disminución media de 50 ml/ año en volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1).

En el seguimiento un estrecho control de los síntomas, de la severidad de la enfermedad así como la prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las agudizaciones infecciosas es de gran relevancia. Las nuevas terapias, especialmente en el campo de la antibioterapia inhalada, han mejorado la calidad de vida de estos pacientes y han aumentado su supervivencia (144).

Las BQ constituyen una enfermedad crónica cuyo manejo es complejo. La Normativa SEPAR/BQ recomienda que los pacientes con una etiología susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudizaciones repetidas, sean controlados en unidades especializadas que dispongan de neumólogo, de enfermería y de rehabilitación especializados en su cuidado (89). La guía de la *British Thoracic Society* para el manejo de las BQ recomienda el seguimiento en unidades específicas en los siguientes casos (93):

- Todos los niños con bronquiectasias

- Deterioro de la función pulmonar
- Los pacientes con infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, *micobacterias oportunistas* o con colonización por *Staphylococcus aureus meticilin resistente (MRSA)*
- Pacientes con agudizaciones recurrentes (> 3 por año)
- Pacientes que reciben tratamiento profiláctico con antibióticos (oral o nebulizado).
- Pacientes con BQ y artritis reumatoide asociada, inmunodeficiencias, enfermedad inflamatoria intestinal o discinesia ciliar primaria.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Enfermedad avanzada, incluyendo aquellos pacientes que están siendo considerados para trasplante.

Son importantes la educación y supervisión en el reconocimiento de la agudización y su automanejo inicial, la administración de antibióticos inhalados e intravenosos en el domicilio, el mantenimiento de los equipos, la fisioterapia, el cumplimiento del tratamiento y la nutrición.

Se ha validado recientemente una escala para la valoración de severidad de las bronquiectasias no FQ: escala FACED, constituida por 5 puntos: FEV1, Age (edad), Colonización crónica por *P.aeruginosa*, Extensión radiológica y Disnea. Se trata de una sistema multidimensional fácil de aplicar y que ha demostrado ser capaz de precisar con precisión la gravedad de las bronquiectasias de acuerdo con su pronóstico (145). Además, actualmente disponemos de una nueva escala: E-FACED, basada en la previa pero que además considera las reagudizaciones severas –aquellas que requieren ingreso hospitalario- incrementándose la capacidad pronostica de la herramienta sin añadir complejidad en su realización (146).

2.8.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la afección respiratoria presenta puntos de manejo comunes en el paciente con BQ no FQ y debidas a FQ. El control de la infección bronquial, la reducción de la obstrucción al flujo aéreo, el control de las complicaciones y el

Introducción

tratamiento de la causa subyacente son las prioridades del tratamiento de las BQ (142)(144).

2.8.1.- *Antibióticos*: la infección bronquial es la principal causa de la aparición y progresión de las BQ, por lo que el uso de antibióticos será fundamental en el tratamiento. Éstos deben ser utilizados para tratar la exacerbación aguda y prevenir la infección recurrente mediante la supresión o eliminación de la flora bacteriana. Las infecciones agudas suelen estar provocadas por bacterias (principalmente *H.influenzae* y *P.aeruginosa*).

Tratamiento de la colonización/infección bronquial crónica:

El tratamiento de la infección bronquial crónica se basa en la administración prolongada de ATB vía oral o nebulizados (147). La elección del antibiótico depende del microorganismo patógeno aislado y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración serán modificados en base a que logremos o no el control de la infección (esputo mucoso de forma mantenida y disminución de las exacerbaciones infecciosas agudas) (114). El tratamiento temprano ante el primer aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en los pacientes en fase estable puede retrasar la infección bronquial crónica e incluso puede producir una erradicación a corto plazo, pero los beneficios a largo plazo no están bien establecidos (148)(149). Sólo existe evidencia suficiente para su uso en sujetos con BQ debidas a FQ. En BQ, ante un primer aislamiento de *Pseudomonas*, se aconseja el uso de ciprofloxacino oral y, si no se consigue la erradicación, utilizar la misma pauta que en FQ (150). Recientemente se ha incorporado el aztreonam lisina nebulizado para el tratamiento de la infección bronquial crónica por *Pseudomona Aeruginosa* en bronquiectasias FQ.

Tratamiento de la exacerbación respiratoria:

En pacientes sin historia de exacerbaciones recurrentes frecuentes, la exacerbación puede ser tratada con fluorquinolonas. Si no existe respuesta al tratamiento, se ha de realizar un cultivo de esputo y antibiograma para adecuar el tratamiento antibiótico.

En los pacientes que requieran ingreso hospitalario, se aconseja la asociación de betalactámicos y aminoglucósidos.

En los casos de infecciones agudas e historia de infecciones recurrentes frecuentes –más de 3 en un año- el tratamiento antibiótico inicial debe adecuarse a los resultados del cultivo de esputo y antibiograma.

Cuando las personas con BQ presentan exacerbaciones recurrentes frecuentes -3 o más en un año- debe valorarse el tratamiento antibiótico preventivo.

2.8.2.- *Broncodilatadores*: se indican en el caso de existir obstrucción del flujo aéreo.

2.8.3.- *Glucocorticoides*: forma parte del tratamiento antiinflamatorio. No parecen influir en la función pulmonar, el número o gravedad de las exacerbaciones agudas o el perfil microbiológico del esputo, pero disminuyen la tos y la producción de esputo diario. Por vía oral sólo están indicados en pautas cortas en el caso de agudizaciones agudas que cursan con broncoespasmo y no responden al tratamiento convencional y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (151).

2.8.4.- *Ibuprofeno*: parece eficaz en pacientes con FQ y afectación pulmonar leve, pero no se utiliza de forma sistemática debido a los efectos secundarios del tratamiento prolongado (152)(153).

2.8.5.- *Azitromicina*: los macrólidos son capaces de modificar los factores de virulencia de los microorganismos y también alteran la ultraestructura bacteriana, disminuyendo la capacidad de adherencia de bacterias, como *Pseudomona aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, a las células epiteliales. Existe evidencia de que el uso de azitromicina disminuye las agudizaciones respiratorias en FQ y en BQ reduce la necesidad de antibioterapia oral frente a *P. Aeruginosa* y también es efectiva en el tratamiento de la panbronquiolitis difusa (154)(155). Los macrólidos son capaces de modular la respuesta inflamatoria, además de reducir los niveles de expresión de RNAm y de secreción de TNF alfa en las células epiteliales de la vía aérea. Se han publicado estudios que revelan que el uso de azitromicina a corto plazo produce una reducción en los niveles de marcadores sistémicos de inflamación, así como una mejora en la función pulmonar y la calidad de vida en FQ. Antes de utilizarla en

Introducción

monoterapia se debe descartar la presencia de micobacterias no tuberculosas en las secreciones respiratorias (156)(157).

2.8.6.- *Otros fármacos antiinflamatorios*: La *Cystic Fibrosis Foundation* ha presentado un listado de fármacos incluidos actualmente en estudios de investigación para valorar su eficacia antiinflamatoria en pacientes con FQ sin resultados concluyentes hasta la fecha. La suplementación con ácidos grasos ω -3 se ha evaluado en diversos estudios en los que se han encontrado mejorías en la función pulmonar y descensos en el número de agudizaciones y en el uso de antibióticos, aunque en otros trabajos no se han obtenido estos resultados (158).

2.8.7.- *Mucolíticos*: una adecuada hidratación facilita la fluidificación de secreciones. Entre estos fármacos se encuentran la N-acetilcisteína, la DNasa y el suero salino hipertónico. Mucolíticos como la DNasa sólo están indicados en personas con FQ ya que en pacientes con BQ se ha observado que pueden empeorar. La DNasa actúa hidrolizando el ADN extracelular en las secreciones pulmonares purulentas de pacientes con FQ, reduciendo de manera significativa las propiedades viscoelásticas de estas secreciones (159). En las BQ podría ser beneficioso, sobre todo, el uso de suero salino hipertónico nebulizado, pero faltan evidencias sobre su beneficio (160).

2.8.8.- *Vacunación*: es aconsejable la administración de vacuna antigripal y antineumocócica (89).

2.8.9.- *Rehabilitación respiratoria y fisioterapia*: la rehabilitación respiratoria consiste en una intervención integral basada en una minuciosa evaluación del paciente, seguida de terapias diseñadas a medida, que incluyan educación, cambios en los hábitos de vida y entrenamiento muscular, con el fin de mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y promover la adherencia a conductas para mejorar la salud a largo plazo. Ayuda a la eliminación de secreciones y a la aclaración mucociliar, así mismo ha demostrado su eficacia para reducir el número de hospitalizaciones y los días de ingreso en el hospital y aumenta el nivel de actividad física. Las técnicas que pueden ser utilizadas incluyen el drenaje postural, maniobras de espiración forzada y tos voluntaria y maniobras de vibración y percusión del tórax,

además de entrenamiento muscular y entrenamiento de la musculatura respiratoria. Se recomienda en pacientes con BQ, aunque la mayoría de los estudios están realizados en pacientes con otras enfermedades respiratorias como la EPOC. En pacientes con afectación pulmonar grave hay que asegurar que se mantenga una adecuada oxigenación durante el proceso. Se recomienda en pacientes que presentan secreción bronquial superior a 30 ml/día. Se ha de individualizar para facilitar el cumplimiento. (120)(131). Una crítica frecuente a los programas de RR ha sido la pérdida de los beneficios alcanzados una vez que los pacientes han finalizado los programas, ya que suelen tener una duración de hasta 18 meses.

2.8.10.- Ejercicio Físico: La actividad física facilita la eliminación de secreciones de la vía aérea y, en programas supervisados de rehabilitación, produce modificaciones en la composición corporal, incrementando la fuerza del paciente, mejora la capacidad aeróbica, enlentece la pérdida de la función pulmonar y mejora la calidad de vida relacionada con la salud. Previene la aparición de osteoporosis, de incidencia elevada entre los pacientes adultos (161).

2.8.11.- Cirugía: El trasplante pulmonar es la alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal. La resección pulmonar sólo debe emplearse en casos de BQ localizadas que produzcan problemas en su manejo (hemoptisis grave con embolización no efectiva, zonas abscesificadas no curables con tratamiento médico) y siempre que se descarte que sean secundarias a enfermedades subyacentes que favorecen su aparición (89).

3.- TÉCNICAS DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La desnutrición es muy frecuente en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y se ha relacionado con afectación de la musculatura respiratoria. El empeoramiento del estado nutricional, principalmente el descenso de masa magra tiene una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar (137)(162).

La depleción de masa magra se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (EPOC, FQ, BQ no FQ...), independiente del grado de disfunción pulmonar (89)(120). Es conocido que el IMC no es suficientemente sensible para detectar depleción de masa magra, por tanto, es importante valorar el estado nutricional mediante la determinación de masa magra y grasa (135). En pacientes con BQ no debidas a FQ, la depleción de masa magra puede ser muy elevada (entre un cuarto y un tercio de los pacientes) a pesar de existir una baja prevalencia de bajo peso (137).

En la práctica clínica diaria es difícil emplear técnicas complejas como la densitometría para la valoración de la composición corporal, siendo necesario conocer el grado de acuerdo de estas técnicas con otras más sencillas de realizar en la asistencia habitual como la bioimpedanciometría o la antropometría.

3.1.- DENSITOMETRÍA

La absorciometría dual de rayos X (DXA) se desarrolló inicialmente para evaluar la masa ósea, pero también está ampliamente validada, y se utiliza para medir masa magra y grasa. La DXA utiliza rayos X con dos diferentes niveles de energía; esta energía atenuada se utiliza en las ecuaciones para determinar si se trata de masa grasa, magra o hueso (95).

La exposición a la radiación de una DXA de todo el cuerpo oscila entre 0,04-0,86 mrem (dependiendo del tamaño del individuo), que es equivalente al 1 y 10% de una radiografía de tórax (163)(164).



De entre las ventajas de la DXA destaca que presenta una buena precisión y reproducibilidad, la exactitud de la determinación de la composición corporal y que también es válida en situaciones de enfermedad y trastornos del crecimiento.

Como desventajas de la DXA destaca que expone a una pequeña cantidad de radiación, que la camilla de exploración tiene un límite de peso y que las estimación de la masa grasa y magra se ven influidas por el espesor del tronco, con un error que aumenta a medida que aumenta el espesor del tronco. En los estudios longitudinales de personas que se someten a cambios significativos en el peso, las determinaciones por DXA pueden estar sesgadas (164).

La DXA se considerada la técnica “gold standard” para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis. Además la DXA es un método ampliamente utilizado, en la práctica clínica, para evaluar la composición corporal considerándose en este ámbito también como la técnica de elección para comparación debido a su facilidad de uso, su disponibilidad y la baja exposición a radiación.

3.2.- BIOIMPEDANCIOMETRÍA

El alto coste de DXA y la imposibilidad de emplearlo en toda la población susceptible, ha llevado a la utilización de técnicas menos costosas tales como el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) para el análisis de la composición corporal. La BIA utiliza una pequeña corriente eléctrica que recorre el cuerpo y utiliza la resistencia para determinar si se trata de masa grasa o magra (165). Se realiza una estimación del agua corporal total a partir del supuesto de que el 73% de la masa libre de grasa es agua. La BIA clásica evalúa el agua corporal total y la masa magra y grasa, pero no distingue bien la distribución entre agua intracelular y de los compartimentos extracelulares. La espectroscopia de bioimpedancia o BIA multifrecuencia permite la diferenciación entre agua intracelular y extracelular, que es útil para describir los cambios y el equilibrio de los fluidos y para explorar las variaciones en los niveles de hidratación. Además de proporcionar información sobre la masa grasa, la BIA multifrecuencia (frecuencias de hasta 300 kHz) puede tener una ventaja añadida para la evaluación del músculo esquelético de miembros inferiores (166)(167)(168).

Introducción

Tanto la DXA como la BIA son dos métodos de uso frecuente para la valoración de la composición corporal. Las determinaciones obtenidas por DXA han sido ampliamente utilizadas en comparaciones con otras técnicas de evaluación de composición corporal, tales como el pesaje hidrostático, el agua corporal total doblemente marcada, TAC y la RMN y ahora se está utilizando, cada vez, más como una herramienta de validación para otras técnicas (169)(170).

La BIA ofrece ventajas en términos de su sencillez y portabilidad, por lo que es una herramienta atractiva para la medición de composición corporal especialmente en los sujetos de edad avanzada y menos móviles. Es, también, relativamente barata en comparación con las otras técnicas y no expone sujetos a la radiación. Requiere de una mínima participación y es una técnica segura (no recomendada en portadores de marcapasos).

Los estudios de validación de la precisión de la BIA, utilizando la DXA como patrón de referencia, han mostrado resultados contradictorios. La discordancia entre los resultados puede ser debido a sesgos metodológicos como la heterogeneidad en la población a estudio, pero también es conocido que la validez de la BIA está influenciada por el sexo, la edad, la raza o el origen étnico, algunas enfermedades o el grado de obesidad. En obesos, el agua corporal total y el agua de los compartimentos extracelulares es mayor en comparación con los individuos de peso normal. También afecta el sistema de BIA utilizado. En un estudio con una muestra muy heterogénea de población, el porcentaje de grasa corporal por BIA multifrecuencia presentó una fuerte correlación con el modelo de cuatro compartimentos (atómico, molecular, celular, hístico/orgánico). Tanto la SF-BIA a 50 kHz como la BIA multifrecuencia son útiles para estimar el agua corporal total y extracelular en ancianos sanos y en los casos de deshidratación, pero ambos métodos son menos fiables en condiciones de sobrecarga de líquidos (170)(171).

Además, la BIA permite conocer el ángulo de fase –asociado con cambios en la integridad de la membrana celular y las alteraciones en el balance de líquidos-. Se trata de un parámetro de la BIA mayormente establecido para el diagnóstico de la desnutrición y el pronóstico clínico (172). El ángulo de fase expresa cambios en la cantidad y la calidad de la masa de los tejidos blandos. Recientemente, han sido

publicados los valores de referencia por NHANES, teniendo en consideración el IMC, la edad, el sexo y la etnia (173).

Las ecuaciones de predicción usadas para calcular la composición corporal han sido desarrolladas y validadas, generalmente, en individuos sanos. Hasta la fecha no se han descrito ecuaciones de predicción que hayan sido desarrollados y validados específicamente para su uso en pacientes con BQ (174) aunque sí para personas con EPOC (169,175,176)(176)(178). Es importante destacar que la mayoría de los aparatos de BIA utilizan ecuaciones diferentes de predicción para las estimaciones de los parámetros de composición corporal y que, con frecuencia, los detalles de estas ecuaciones no están disponibles para los usuarios. Como estas ecuaciones se formulan basándose en datos poblacionales concretos, pueden contribuir al error en las mediciones de la composición corporal(174).

En adultos con FQ se ha evaluado la exactitud de las determinaciones de composición corporal por BIA utilizando las ecuaciones de predicción de Lukaski y Segal y antropometría, comparándolas con la DXA. En FQ, varios estudios han cuestionado el empleo de la impedanciometría (174)(180). Se ha observado que los pliegues cutáneos en hombres y mujeres y la BIA, usando al ecuación de Segal en mujeres, sobreestimaron la masa magra en comparación con la DXA. Sin embargo, la BIA usando la ecuación de Lukaski en hombres, subestima la masa magra. En el estudio realizado por Ziai et al, en adultos con FQ, se observó que la impedanciometría sobrestimó la masa magra (en unos 3,2 kg de media) e infraestimó la masa grasa (en más de 1,3 kg) respecto a la densitometría (181). En un trabajo de nuestro grupo en 30 personas con BQ no FQ la media de sobreestimación de la impedancia fue aún mayor frente a la DXA (de + 4,67 kg) y se distribuyó homogéneamente en función de los valores de masa magra. A nivel clínico esta sobreestimación hizo que un 66% de pacientes que tenían índices de masa magra bajos por la densitometría fueran catalogados inapropiadamente como normonutridos por impedanciometría.

En un estudio reciente de nuestro grupo, se observó que a pesar de existir una buena concordancia estadística entre la densitometría, la antropometría y la impedanciometría; la antropometría y, sobre todo, la impedanciometría tienden a sobrestimar la masa magra por lo que podrían clasificar a los pacientes inapropiadamente como normonutridos teniendo depleción de la misma (182).

3.3.-ANTROPOMETRÍA

3.3.1.-Peso corporal, talla e IMC

El peso corporal puede valorarse en adultos como IMC (índice de masa corporal: $\text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (m)}$) o como porcentaje del peso ideal = $(\text{Peso actual}/\text{peso ideal}) \times 100$. Son parámetros importantes aunque en general poco sensibles para detección precoz de desnutrición, si se evalúan de forma estática. Sin embargo, una pérdida de peso en el adulto a lo largo del tiempo indica desnutrición proteico-calórica.

La OMS ha determinado como rango deseable para los adultos hasta los 65 años un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m². En un estudio que analiza los factores relacionados con la mortalidad en pacientes afectos de BQ no FQ, el índice de masa corporal (IMC) fue un factor predictivo independiente de supervivencia, con un punto de corte de 20 kg/m², a partir del que se incrementaba la mortalidad. Otro estudio en pacientes con enfermedad pulmonar en etapa terminal (incluyendo 33 pacientes con BQ no debidas a FQ) encontró que la desnutrición (IMC <20 kg/m²) y el grado de inflamación crónica (estimado por la proteína C reactiva) fueron la mayores determinantes del riesgo de muerte (183).

3.3.2.-Mediciones de los pliegues subcutáneos

La medición de los pliegues cutáneos nos aporta información sobre el compartimento graso subcutáneo, el cual supone aproximadamente el 50% de todo el tejido adiposo. El más utilizado en clínica es el pliegue cutáneo del tríceps (PCT), aunque la medida en más de un lugar (subescapular, bicipital, abdominal e ilíaco) aporta información más precisa. Los resultados, expresados en mm, se deben comparar con las tablas de normalidad para la población y deben considerarse en el contexto global del paciente. Además permite una estimación aproximada de la composición corporal (masa grasa y magra).

La circunferencia del brazo (CB) informa conjuntamente de la masa grasa y de la masa magra. La circunferencia muscular del brazo ($CMB = CB - (PCT \times 0.314)$) es un indicador del compartimento proteico muscular.

Las dificultades para la interpretación de las medidas de pliegues y perímetros son: difícil reproductibilidad, precisan personal entrenado, se deben valorar en relación a otros parámetros y tablas poblacionales ya que el 20% de personas sanas podrían ser consideradas como malnutridos, y no son útiles para seguimiento a corto plazo (184).

Por otro lado, las mediciones de espesor de los pliegues cutáneos estiman la masa magra y grasa mediante la suposición de que el tejido adiposo subcutáneo representa una proporción constante de la grasa corporal total, y que los sitios seleccionados para la medición son representativos del grosor medio de tejido adiposo subcutáneo en todo el cuerpo (185). Estos supuestos pueden no ser válidos en todas las condiciones, porque el grado en el que el tejido adiposo subcutáneo refleja la grasa corporal total puede cambiar con la edad, el género, la raza y la enfermedad. Otras limitaciones de esta técnica incluyen la variabilidad inter e intraobservador (186). La medición del espesor del pliegue cutáneo es un método sencillo y rápido para evaluar la composición corporal en niños y adultos con enfermedades respiratorias.

Chomtho et al, evaluaron el uso de la antropometría del brazo, en comparación con la densitometría, en niños sanos y niños con FQ, concluyendo que la antropometría del brazo presenta menor exactitud para la determinación de masa magra segmental y total. Los resultados fueron mejores para la determinación de masa grasa (187).

King et al compararon, también en adultos con FQ, la impedanciometría y la antropometría con la densitometría (174). La plicometría sobreestimó la masa magra en casi 2,4 kg de media respecto a la DXA. En un estudio de nuestro grupo en personas con BQ no FQ, la antropometría también sobreestimó la masa magra con unos valores muy parecidos (2,35 kg de media) y se distribuyó homogéneamente en función de los valores de masa magra; además, en nuestro estudio las medidas siempre fueron realizadas por el mismo investigador y la concordancia y el grado de acuerdo entre densitometría y plicometría fue mayor que para la impedanciometría.

Introducción

En el estudio realizado por Meer et al, en el que se valoraron los cambios en la masa magra mediante la determinación de pliegues cutáneos en niños con FQ desnutridos, tras un programa de ejercicio físico, concluyeron que este método es aplicable para detectar cambios en la masa magra independientemente de la gravedad de la enfermedad (188). También Stettler et al evaluaron prospectivamente la composición corporal utilizando varias técnicas como la de doble agua marcada, plicometría y BIA; el estudio mostró alta concordancia para la masa magra pero no para la masa grasa (189).

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos, comparándolos con 24 pacientes con EPOC, y aplicando también tres técnicas de valoración de la composición corporal (pliegues, BIA y DXA), observaron que en el grupo de sujetos sanos, la composición corporal no fue significativamente diferente cuando se comparó BIA o antropometría con DXA; sin embargo, en sujetos con EPOC, al igual que en nuestro estudio, los valores de masa magra fueron significativamente mayores y para masa grasa significativamente menores, cuando se comparó BIA con DXA. Por el contrario, no hubo diferencias entre los valores de estas variables cuando se comparó la antropometría con DXA(190).

Por último, en un estudio de nuestro grupo realizado en FQ y BQ, se encontraron correlaciones significativas en el grupo de BQ no debidas a FQ entre el índice de masa magra (por pliegues cutáneos) y parámetros respiratorios como la afectación radiológica, el FEV1 (%) y la broncorrea.

4.- VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Las vitaminas son un grupo de sustancias orgánicas pertenecientes a familias no relacionadas que no pueden ser sintetizadas por el ser humano y deben ser ingeridas en la dieta en pequeñas cantidades para facilitar el correcto funcionamiento del organismo. Se dividen en hidrosolubles y liposolubles. Las vitaminas hidrosolubles son las del grupo B y C. Las vitaminas liposolubles son A, D, E y K. Nosotros nos centraremos en estas últimas. Tabla 9.

4.1.- VITAMINA A

La vitamina A es un subtipo de vitamina liposoluble cuyo componente principal es el ácido retinoico. Existen dos formas fundamentales de Vitamina A: (191)

-Provitamina A-carotenoides (beta caroteno y otras): presente en los vegetales (de hoja verde, batata, zanahorias...). Existen varias formas de provitamina A, pero el beta-caroteno es la única que es metabolizada a vitamina A por los mamíferos.

-Vitamina A preformada: hay diversas formas de ésta, pudiendo encontrarse como retinol, retinal, ac.retinoico y retinil esteres. Es la forma activa de la vitamina A. La principal fuente es animal (hígado, riñón, yema de huevo y mantequilla). Es la forma que vamos a encontrar en los suplementos multivitamínicos; aunque algunos suplementos aportan una combinación de provitamina A (beta caroteno) y vitamina A preformada.

La vitamina A de fuente animal o la presente en los suplementos se encuentra preformada, siendo más probable la toxicidad de esta forma que la de fuente vegetal - provitamina A-. Para su adecuada absorción y metabolismo es fundamental un adecuado funcionamiento del sistema biliopancreático (191).

La vitamina A desempeña un papel fundamental en la visión; previene la xeroftalmia e interviene en la fototransducción, también actúa a nivel de la diferenciación celular, la expresión génica, la reproducción, desarrollo embrionario, el crecimiento y en la función inmune (192)(193).

Introducción

En la actualidad, el déficit de vitamina A no es frecuente en países desarrollados, pero es relativamente importante en el tercer mundo. Debemos considerar que exista un déficit de vitamina A en las siguientes circunstancias:

- Alteraciones de la visión: Xeroftalmia (sequedad patológica de la conjuntiva y de la córnea, que se manifiesta como la mancha de Bitot, lo cual puede progresar hacia xerosis corneal y keratomalacia). También puede dar lugar a ceguera nocturna y retinopatía. Estas alteraciones son frecuentes en países en vías de desarrollo del sur de Asia, África y Sudamérica, representando un problema sanitario que afecta a aproximadamente 500.000 niños en etapa preescolar. La distribución rutinaria de vitamina A en zonas endémicas previene las complicaciones oftálmicas secundarias al déficit de ésta (194)(195)(196).

- Déficit desarrollo óseo.

- Alteraciones dermatológicas como la hiperqueratosis, rinoderma, destrucción de folículos pilosos y reemplazamiento por glándulas secretoras de moco.

- Alteraciones del sistema inmune humoral y celular (197).

El déficit de vitamina A, con o sin alteraciones de la visión, se puede presentar en los países desarrollados en enfermedades que asocien malabsorción de grasas (FQ u otras causas de insuficiencia pancreática, celiaquía, enfermedad hepática colestásica, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino corto y en pacientes con determinados tipos de cirugía bariátrica).

El déficit de vitamina A se puede detectar a partir de las alteraciones clínicas, siendo de gran importancia la determinación de los niveles de retinol en plasma, considerándose niveles normales de retinol $>20 \text{ mcg/dl}$ ($> 0,70 \text{ mcmol/l}$) o bien mediante la determinación de la ratio Retinol:RBP $>0,8$ (Retinol Binding Protein) (198). Debemos considerar que existen algunas condiciones clínicas en las que no se refleja de forma adecuada los niveles de vitamina A, pudiendo encontrarse falsamente bajos en desnutrición proteico-calórica severa debido al déficit calórico, proteico y zinc, esenciales para la síntesis de RBP (198). También pueden encontrarse niveles falsamente disminuidos de vitamina A en procesos infecciosos intercurrentes.

La suplementación con vitamina A se recomienda cuando existe déficit, no debiendo suplementarse de forma generalizada en países en los que la ingesta dietética de vitamina A es adecuada ya que puede dar lugar a una toxicidad aguda o

crónica secundaria (199)(200). Así, el aporte dietético recomendado o recommended daily allowance (RDA) de vitamina A en varones adultos es de 3000 UI/día (900 mcg de retinol) y de 2300 UI/día en mujeres (700 mcg de retinol) (199).

4.2.- VITAMINA D

La principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea, ya que muy pocos alimentos contienen vitamina D, siendo el pescado la excepción (201)(202). La vitamina D procedente de la dieta (20%) y de la síntesis cutánea tras la exposición solar (80%), es biológicamente inactiva y requiere varias conversiones enzimáticas para dar lugar a metabolitos activos. La vitamina D es convertida enzimáticamente en el hígado a 25-OH-Vitamina, la principal forma circulante y la que vamos a determinar analíticamente; posteriormente en el riñón dará lugar a la forma 1,25-OH-Vitamina D, la forma activa de la Vitamina D (203). Ésta actúa a través de un único receptor –VDR- expresado de forma universal en las células nucleadas (204).

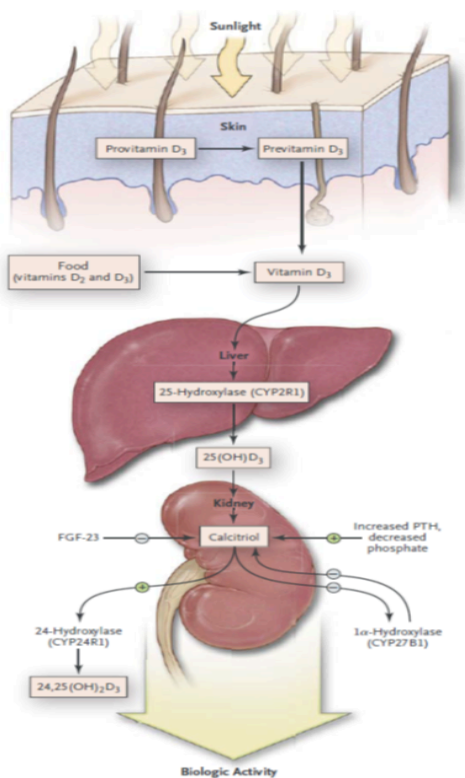
La vitamina D tiene un papel fundamental en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo (204). El raquitismo y la osteomalacia debidos al déficit de vitamina D son infrecuentes hoy día, excepto en áreas de escasa exposición solar, ausencia de fortificación de alimentos con vitamina D o en los síndromes malabsortivos (ver apartado 3.1). Además, debemos señalar que existe el déficit subclínico de vitamina D que se ha relacionado con el desarrollo de osteoporosis y el aumento de riesgo de fracturas y caídas en la población anciana. Este déficit subclínico –determinado por niveles de 25-OH-Vitamina D- es muy frecuente; así, según NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) entre 2005 y 2006, el 41,6% de los adultos mayores de 20 años presentaban niveles de 25-OH-Vitamina D inferior a 20 ng/dl (205). En estudios realizados en España, el 33,9% de la población presenta niveles inferiores a 20 ng/dl, es decir presentan riesgo de padecer déficit de vitamina D (206). Además de los efectos óseos, cabe destacar los efectos pleotrópicos de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y síndrome metabólico (204)(207)(208); incluso, hay trabajos recientes que relacionan el déficit de vitamina D con un riesgo aumentado de padecer obesidad (209).

Introducción

La RDA de vitamina D para niños de 1 a 18 años y adultos hasta los 70 años es de 600 UI/día (15 mcg) y de 800 UI/día (20 mcg) para adultos a partir de los 71 años de edad (210)(211). Es infrecuente la toxicidad por vitamina D; el IOM (Institute Of Medicine) ha definido como el nivel máximo tolerado para la vitamina D en 100 mcg/día (4.000 UI) para adultos y niños sanos de 9 a 18 años (212)(213).

No existe consenso en los niveles de normalidad de vitamina D. Así para la IOM los niveles normales de 25-OH-Vitamina D son aquellos superiores a 20 ng/ml, mientras que para Endocrine Society, IOF (International Osteoporosis Foundation) y NOF (National Osteoporosis Foundation), los niveles han de ser superiores a 30 ng/ml para minimizar el riesgo de caídas y superiores a 20 ng/ml para evitar de fractura (214). Los niveles séricos de PTH se relacionan inversamente con los de 25-OH-Vitamina D en adultos, de modo que puede considerarse un indicador secundario de la insuficiencia de vitamina D. Así, podemos aceptar como niveles suficientes de 25-OH-Vitamina D superiores a 20 ng/ml y niveles adecuados (excelencia) los superiores a 30 ng/ml (215).

Figura 7. Metabolismo de la vitamina D



*Tomada de Rosen, Clifford. Vitamina D insufficiency. NEJM. 2011

4.3.- VITAMINA E

La vitamina E fue reconocida como la “quinta” vitamina en 1925, aunque fue descubierta en 1922. En 1969, la FDA (Food and Drug Administration) reconoció formalmente la vitamina E como un nutriente esencial. La vitamina E es una vitamina liposoluble y desempeña un papel antioxidante y de protección de las membranas celulares de la oxidación (216).

La vitamina E está presente en una gran variedad de alimentos como el aceite, los huevos y los vegetales de hoja verde. Existen diferentes formas de vitamina E o tocoferol (216):

Alfa-tocoferol: es la forma mejor conocida de vitamina E. Existen 8 isómeros, de los cuales 4 se mantienen en plasma de forma eficiente (RRR-, RSR-, RRS, RSS- alfa-tocoferol). La única forma encontrada naturalmente en los alimentos es RRR-alfa-tocoferol. Las principales fuentes alimentarias de esta forma son el aceite de oliva y de girasol, la carne, el huevo y los vegetales de hoja verde. El alfa-tocoferol está presente en la dieta Europea, especialmente en la dieta Mediterránea. En la mayoría de los estudios, el término vitamina E se refiere a los isómeros biológicamente activos de alfa-tocoferol.

Gamma-tocoferol: las fuentes alimentarias principales son las habas y el aceite de maíz. Esta forma de vitamina E se encuentra presente fundamentalmente en la dieta americana.

Existen otras formas de vitamina E, la Beta-tocoferol y la Delta-tocoferol.

Como ya hemos señalado brevemente, la vitamina E tiene un efecto antioxidante y de protección de la oxidación y destrucción de las membranas celulares (217). Así, la forma alfa-tocoferol actúa como «scavenger» de radicales libres y protege a los de ácidos grasos polinsaturados de la peroxidación lipídica (218). En relación con estas funciones de la vitamina E, en las últimas décadas, ha aumentado el interés en el papel de la vitamina E en el estrés oxidativo en la aterosclerosis y carcinogénesis, sin embargo ningún ensayo clínico ha demostrado que la suplementación con vitamina E a dosis farmacológicas tenga efecto en la prevención de la enfermedad cardiovascular ni en el cáncer (219)(220). La forma gamma-tocoferol puede promover la inflamación

Introducción

pulmonar mediada por eosinófilos y provocar hiperreactividad de la vía aérea (221)(222). Además, la vitamina E también desempeña un papel fundamental en la inhibición de proliferación celular relacionada con la patología tumoral, de la agregación plaquetaria y de la adhesión de monocitos (223).

El aporte dietético de vitamina E tiene un origen fundamental en el aceite vegetal, recomendándose un aporte dietético diario de 15 mg/día en población sana adulta (equivalente a 22 UI de RRR-alfa-tocoferol). Al igual que el resto de vitaminas liposolubles, la biodisponibilidad de la vitamina E depende de la adecuada absorción en la que interviene el sistema biliopancreático.

El déficit de vitamina E es muy poco frecuente debido a la abundancia de tocoferol en la dieta, salvo en enfermedades malabsortivas. Cuando existe un déficit severo de vitamina E se produce un síndrome espinocelular (caracterizado por ataxia, hiporreflexia, pérdida de la propiocepción y de la sensibilidad vibratoria), miopatía, retinopatía pigmentaria y anemia hemolítica (224)(225)(226).

Los efectos y la seguridad de la suplementación prolongada con vitamina E no son del todo claros. No se han descrito alteraciones que sugieran una toxicidad aguda de vitamina E; en prematuros, niveles elevados de vitamina E se han asociado con un incremento del riesgo de sepsis. La suplementación crónica de vitamina E con dosis superiores a 400 UI/día se han relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia y de la mortalidad por todas las causas. Así, no hay evidencia de que la suplementación con vitamina E conlleve mejorías clínicas en adultos sanos (cáncer, enfermedad cardio/cerebrovascular, demencia y retinopatía del prematuro) (227)(228)(229).

Los niveles de vitamina E están influenciados fuertemente por la concentración sérica de lípidos y no reflejan de forma adecuada los niveles tisulares de vitamina E. Por tanto, los niveles efectivos de vitamina E se calculan según la ratio alfa-tocoferol (mg) /colesterol (g) que ha de ser superior a 2,47 mg/g, para FQ el valor mínimo de normalidad es 5,7 mg/g. De forma aproximada, también podemos utilizar los niveles plasmáticos de vitamina E que han de ser superior a 800 mcg/dl (33).

4.4.- VITAMINA K

Hace más de 50 años, Henrik Dam descubrió el “factor antihemorrágico”, capaz de revertir los sangrados inducidos por la dieta en polluelos. La letra “K” proviene de la palabra danesa “Koagulationsvitamin”. En 1930, la vitamina K fue aislada por primera vez en los brotes de alfalfa (230)(231).

El término vitamina K incluye los subtipos filoquinonas –vitamina K1-, menaquinonas –vitamina K2- y menadiona- vitamina K3 (232). La vitamina K1 –filoquinona o fitomenadiona- es de origen dietético, se encuentra en los vegetales de hoja verde (espinacas, brócoli,...). La flora intestinal sintetiza la vitamina K2 –menaquinonas, incluida la menatetrenona- que aporta una parte de los requerimientos dietéticos de la vitamina K. La vitamina K2 tiene aproximadamente un 60% de la actividad de la vitamina K1, pero la biodisponibilidad de las formas varía sustancialmente dependiendo de otros nutrientes a nivel intraluminal (233). La vitamina K3 tiene mínima actividad. Todas las proteínas dependientes de vitamina K activadas tienen en común el ácido gamma-carboxiglutámico (Gla), el único aminoácido formado de la acción post-ribosomal enzimática dependiente de la vitamina K (234). Los residuos de Gla son necesarios para la acción de proteínas mediadas por calcio y tienen lugares específicos de unión al mismo. Así, la vitamina K es un cofactor que actúa en la gamma-carboxilación de los residuos del ácido glutámico para formar el ácido gamma-carboxiglutámico (Gla) que será capaz de unir calcio, interviniendo en el proceso de la coagulación y en el metabolismo óseo.

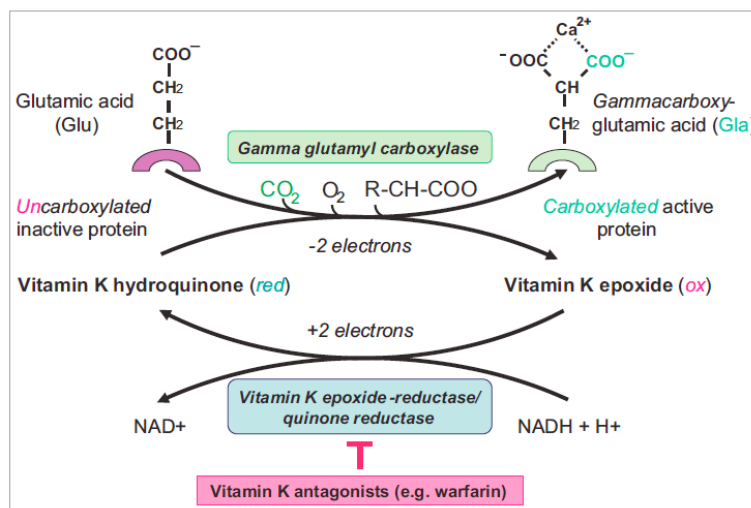
La RDA para la vitamina K es de 75 mcg/día en la infancia, en edad adulta se recomienda 90 mcg/día para mujeres y 120 mcg/día para varones (235). Al igual que el resto de vitaminas liposolubles requiere para su absorción una función pancreática y biliar intacta (236). En los pacientes que se encuentren recibiendo antibióticos de forma prolongada o con nutrición parenteral total puede existir un déficit de vitamina K, además de los síndromes malabsortivos y aquellos que estén recibiendo dosis elevadas de vitamina A y E (237).

La vitamina K tiene un papel fundamental en la coagulación (238). Interviene en la activación de los factores II, VII, IX, X y protrombina, así como en el efecto antitrombótico de las proteínas C y S. Ante, el déficit de vitamina K en humanos, se

Introducción

produce la secreción en plasma de una forma de protrombina parcialmente carboxilada –protrombina anómala o PIVKA- II (proteína inducida por el déficit de vitamina K). La PIVKA-II es una molécula heterogénea ya que está conformada por un pool de protrombina carboxilada e infracarboxilada (234).

Figura 8. Metabolismo de la vitamina K



*Tomada de Grober U. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. Dermato-Endocrinology. 2015

Además de la coagulación, la vitamina K actúa como cofactor para algunas proteínas que intervienen en la mineralización ósea –osteocalcina (proteína Gla-ósea)- y en la regulación de la calcificación de la matriz ósea -proteína de la matriz Gla (MGP, se encuentra fundamentalmente en el cartílago y a nivel de la pared endotelial, actuando como inhibidor de la calcificación vascular y su forma infracarboxilada se ha asociado con calcificación arterial y conlleva un aumento del riesgo cardiovascular)- (239). Si profundizamos en el metabolismo óseo, vemos que la vitamina K desempeña funciones de gran relevancia. El hueso es un órgano dinámico, en constante remodelación mediante los procesos de resorción y posterior formación, ocurriendo por último la mineralización, con el fin de reparar microfracturas y permitir modificaciones en la estructura ósea. Las células principales de la formación ósea son los osteoblastos, siendo los osteoclastos los principales encargados de la resorción. Los precursores de los osteoblastos son células mesenquimales multipotentes; el proceso de diferenciación de estos progenitores hacia osteoblastos maduros –capaces de sintetizar la matriz ósea- se compone de una progresión secuencial desde células

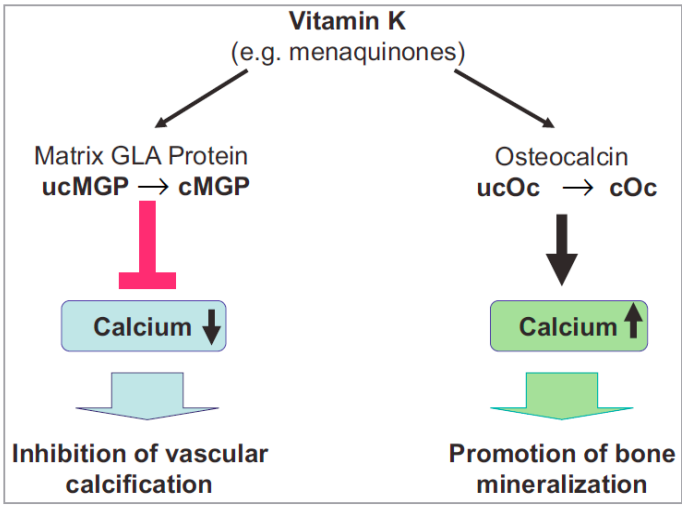
menos diferenciadas hasta células proliferativas terminando en células diferenciadas que no pueden sufrir más procesos de mitosis. Las vías de señalización Runx2 (Runt-related transcription factor 2) y Wnt (Wingless-related integration site) son críticas en la iniciación de la diferenciación osteoblástica. Los osteoclastos tienen su origen en los precursores mononucleares de los monocitos/macrófagos. El receptor del activador nuclear del factor kappa B (NF- κ B), el ligando RANK (RANKL) y el factor estimulador de la colonia de macrófagos (M-CSF) son citoquinas esenciales en el desarrollo, función y supervivencia de los osteoclastos. Éstos se encargan de eliminar la matriz y el componente mineral óseo a una profundidad limitada de la superficie del hueso trabecular y/o dentro de la cortical ósea. En la actualidad, disponemos de marcadores de remodelado óseo (RMO) que reflejan el estado de resorción y formación ósea, siendo los más extendidos el CTX y NTX en suero como marcadores de resorción y el P1NP en suero el marcador más utilizado para la formación ósea (Tabla 8) (240)(241).

Se han planteado múltiples mecanismos por los cuales la vitamina K puede influir en el metabolismo óseo. Además de la gamma-carboxilación de la osteocalcina – mineralización ósea- la vitamina K interviene de manera positiva en el metabolismo del calcio, elemento clave en el metabolismo óseo. La vitamina K funciona como cofactor de la carboxilasa dependiente de vitamina K, una enzima microsomal que facilita la conversión postraslacional de los residuos del ácido glutámico hacia gamma-carboxiglutámico. Además del tejido hepático, donde ocurre la síntesis de factores de la coagulación, las proteínas que contienen gamma-carboxiglutámico se encuentran en el tejido óseo. La osteocalcina supone hasta un 80% del contenido de total de gamma-carboxiglutámico del hueso maduro. La osteocalcina humana -Proteína-Gla-ósea- es sintetizada fundamentalmente por los osteoblastos, siendo ésta la principal proteína no-colágena de unión a la hidroxapatita. En su forma carboxilada contiene tres residuos de gamma-carboxiglutámico –en la posición 17,21 y 24- que le confiere una elevada especificidad de afinidad al ión calcio de la molécula de hidroxapatita, determinando en parte el depósito de calcio en la matriz extracelular ósea (242). Además, parece intervenir en promover el reclutamiento y diferenciación de los monocitos circulantes, por lo que podría desempeñar un papel fundamental en la interacción osteoblasto-osteoclasto. Los niveles de osteocalcina infracarboxilada o decarboxilada (ucOC) dependen del estatus de vitamina K (ante el déficit de vitamina

Introducción

K, su concentración aumenta), mientras que las concentraciones de osteocalcina son dependientes de la actividad de las células óseas (sus niveles séricos se correlacionan con el número de osteoblastos y la ratio de formación ósea) (235). Se ha relacionado la existencia de menores concentraciones de osteocalcina carboxilada, y por consiguiente, aumentando las de osteocalcina infracarboxilada ante el déficit de vitamina K; mejorando esta situación ante la suplementación con vitamina K (243). Por tanto, la función de la osteocalcina y, de la vitamina K, es fundamental en la mineralización ósea (244)(245). Además, la vitamina K inhibe la producción de prostaglandina E2 y de interleukina 6 (IL-6), los cuales son conocidos agentes resorptivos óseos (246). De modo que, la suplementación con vitamina K puede mejorar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas. De hecho, se ha utilizado la vitamina K1 y la K2 en el tratamiento de la osteoporosis en algunos ensayos clínicos, con resultados discordantes (247)(248)(249).

Figura 9. Papel de la vitamina K en la mineralización ósea y calcificación arterial.



*Tomada de Grober U. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. Dermato-Endocrinology. 2015

Tabla 8. Marcadores de remodelado óseo (MRO)

FORMACIÓN

OC (Osteocalcin)

BALP (Bone-specific alkaline phosphatase)

P1NP/P1CP (N-terminal propeptide of type 1 procollagen/ C-terminal propeptide of type 1 procollagen)

RESORCIÓN

NTX (N-telopeptide of type 1 collagen)**CTX** (C-telopeptide of type 1 collagen)**D-PYR** (Free deoxypyridinoline)**PYD** (Free pyridinoline)**HYP** (Hydroxyproline)**TRACP5b** (Isoform 5b of tartrate resistant acid phosphatase)

Cuando existe un déficit de vitamina K severo encontraremos alteraciones de la coagulación como hematomas ante mínimos traumatismos, sangrado de mucosas, hemorragias en astilla, melenas, hematuria y la enfermedad hemorrágica del recién nacido entre otras (250). Además, puede provocar alteraciones óseas como microfracturas óseas y disminución de la densidad mineral ósea, aunque este campo es menos conocido (249)(251).

El exceso de vitamina K es extremadamente raro ya que su suplementación no está muy extendida. No está establecido el límite máximo de vitamina K. Ante un exceso de vitamina K puede aparecer un cuadro de anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, ictericia y kernicterus en lactantes (252).

La ingesta de vitamina K y los niveles de filquinona circulantes no se relacionan de forma directa. Las alteraciones de la coagulación causadas por el déficit de vitamina K se manifiestan ante un tiempo de protrombina prolongado (TP) y aumento del INR. Cuando el déficit de vitamina K es leve, puede verse solamente alterado el TP, debido a su efecto en el factor VII; aunque cabe destacar que un TP dentro de la normalidad no excluye el déficit de vitamina K. La alteración de TP, se produce cuando la infracarboxilación de los factores de la coagulación es superior al 50%, por lo que no es un marcador sensible para evaluar el estatus de vitamina K, siendo su alteración más tardía (253). Ante el déficit severo de vitamina K, se alteran tanto el TP como el tiempo de tromboplastina activado (TPTA). En su lugar, se ha evidenciado que las fracciones infracarboxiladas de las proteínas dependientes de vitamina K muestran de forma más adecuada el estatus de vitamina K, de modo que los niveles de PIVKA-II (Proteína Inducida por el Déficit de Vitamina K) son más sensibles que el TP en la detección del déficit de vitamina K y puede ser de utilidad en la monitorización de ésta en

Introducción

enfermedades predisponentes al déficit. Los niveles de normalidad para PIVKA son $< 2-2,5$ ng/ml. Mientras que la protrombina decarboxilada refleja el estado hepático de vitamina K, la osteocalcina infracarboxilada (ucOC) nos indica cual es el estado de vitamina K extrahepático y se ha asociado con fracturas por osteoporosis y calcificación arterial (254). La osteocalcina es la primera proteína en la que no se produce la carboxilación ante el déficit de vitamina K y es la última en responder ante la suplementación. Son considerados normales niveles de ucOC $< 20\%$ (expresado como porcentaje respecto a la osteocalcina total) (239). En un estudio realizado en 896 voluntarios sanos, se expone que los niños hasta los 19 años tienen niveles de ucOC de 3,5 ng/ml mientras que el resto de grupos de edad (20-80 años) tuvieron valores entre 1.5–5.0 ng/ml. Además en los hombres adultos (> 20 años) los niveles son más elevados que en las mujeres hasta los 40 años cuando empieza a descender y se mantienen estables hasta los 70 años. En las mujeres adultas, los mayores niveles se encuentran entre los 20-30 años y luego se mantienen estables hasta los 80 años (251).

Tabla 9 a. Vitaminas Liposolubles: referencias de ingesta dietética (RDA, AI).

Grupo de población	Edad	Vit.A (mcg/d) ^a	Vit.D (mcg/d) ^{b,c}	Vit.E (mg/d) ^d	Vit.K (mcg/d)
Lactantes	0-6 meses	400*	10*	4*	2.0*
	7-12 meses	500*	10*	5*	2.5*
Niños/as	1-3 años	300	15	6	30*
	4-8 años	400	15	7	55*
Hombres	9-13 años	600	15	11	60*
	14-18 años	900	15	15	75*
	19-30 años	900	15	15	120*
	31-50 años	900	15	15	120*
	51-70 años	900	15	15	120*
	> 70 años	900	20	15	120*
Mujeres	9-13 años	600	15	11	60*
	14-18 años	700	15	15	75*
	19-30 años	700	15	15	90*
	31-50 años	700	15	15	90*
	51-70 años	700	15	15	90*
	> 70 años	700	20	15	90*
Embarazo	<18 años	750	15	15	75*
	19-30 años	770	15	15	90*
	31-50 años	770	15	15	90*
Lactancia	<18 años	1200	15	19	75*
	19-30 años	1300	15	19	90*
	31-50 años	1300	15	19	90*
Efectos adversos del exceso		Ataxia, alopecia, hiperlipemia, hepatotoxicidad, dolores osteo-musculares, teratogenica	Hipercalcemia, hipercalcemia, polidipsia, confusión, anorexia, vómitos, desmineralización ósea	Riesgo aumentado de hemorragia y de enterocolitis necrotizante en niños	No efectos adversos relacionados con la ingesta de alimentos y suplementos. ***Datos limitados

Nota: Esta tabla presenta las ingestas diarias recomendadas (RDA) en **negrita** y las ingestas adecuadas (AI) en estilo normal seguido de un asterisco (*). ^a Como equivalentes de la actividad de retinol (RAE). 1 RAE= 1µg de retinol, 12 µg de β-caroteno, 24 µg de α-caroteno o 24 µg de β-criptoxantina en los alimentos. Para calcular los RAE a partir de los RE de carotenoides provitamina A en los alimentos, dividir los RAE por 2. Para la vitamina A preformada en los alimentos o suplementos y para los carotenoides provitamina A en los suplementos, 1 RE=1 RAE. ^b Colecalciferol. 1 µg de colecalciferol = 40 UI de vitamina D. ^c En ausencia de una exposición adecuada a la luz solar. ^d Como α-tocoferol. α-tocoferol incluye RRR-α-tocoferol, la única forma de α-tocoferol producido de forma natural en los alimentos, y las formas 2R-estereoisoméricas de α-tocoferol (RRR-, RSR-, RRS-, y RSS-α-tocoferol) producidas en los alimentos enriquecidos y suplementos. No incluye las formas 2S-estereoisoméricas de α-tocoferol (SRR-, SSR-, SRS-, y SSS-α-tocoferol), también halladas en alimentos enriquecidos y suplementos.

*Fuente: Institute of Medicine.

Introducción

Tabla 9 b. Ingestas dietéticas de referencia para la población española (IDR) de vitaminas (FESNAD 2010)

Grupo de población	Edad	Vit.A (mcg/d)	Vit.D (mcg/d)	Vit.E (mg/d)	Vit.K (mcg/d)
Lactantes	0-6 meses	400	8,5	4	2.0
	7-12 meses	350	10	5	2.5
Niños/as	1-3 años	400	7,5	6	30
	4-5 años	400	5	7	55
	6-9 años	450	5	7	55
Hombres	10-13 años	600	5	11	60
	14-19 años	800	5	15	75
	20-29 años	700	5	15	120
	30-39 años	700	5	15	120
	40-49 años	700	5	15	120
	50-59 años	700	5	15	120
	60-69 años	700	7,5	15	120
	> 70 años	700	10	15	120
Mujeres	10-13 años	600	5	11	60
	14-19 años	600	5	15	75
	20-29 años	600	5	15	90
	30-39 años	600	5	15	90
	40-49 años	600	5	15	90
	50-59 años	600	5	15	90
	60-69 años	600	7,5	15	90
	> 70 años	600	10	15	90
Embarazo		700	10	15	90
Lactancia		950	10	19	90

Tabla 9 c. Vitaminas Liposolubles: requerimientos medios estimados o estimated average requirements (EAR).

Grupo de población	Edad	Vit.A (mcg/d)	Vit.D (mcg/d)	Vit.E (mg/d)
Lactantes	0-6 meses			
	7-12 meses			
Niños/as	1-3 años	210	10	5
	4-8 años	275	10	6
Hombres	9-13 años	445	10	9
	14-19 años	630	10	12
	20-29 años	625	10	12
	30-39 años	625	10	12
	40-49 años	625	10	12
	50-59 años	625	10	12
	60-69 años	625	10	12
	> 70 años	625	10	12
Mujeres	9-13 años	420	10	9
	14-19 años	485	10	12
	20-29 años	500	10	12
	30-39 años	500	10	12
	40-49 años	500	10	12
	50-59 años	500	10	12
	60-69 años	500	10	12
	> 70 años	500	10	12
Embarazo		550	10	12
Lactancia		900	10	16

5.- VITAMINAS LIPOSOLUBLES EN FQ Y BRONQUIECTASIAS

El déficit de nutrientes como las vitaminas liposolubles, los ácidos grasos y, en determinadas ocasiones, minerales ocurre con frecuencia en FQ. Cuando Andersen describió la FQ, era frecuente encontrar déficit de vitaminas liposolubles. Esto es debido a que existen situaciones predisponentes a éste déficit como la IPE que da lugar a la malabsorción de grasas, la enfermedad hepática, las alteraciones en sales biliares, alteraciones a nivel intestinal como las resecciones intestinales quirúrgicas por obstrucción intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano o la toma de antibióticos de forma prolongada (255). En la actualidad, la prevalencia de déficit de vitaminas liposolubles ha disminuido de forma considerable ante la adecuada terapia con enzimas pancreáticas y la suplementación sistemática de estas vitaminas que proponen las guías, aunque sigue siendo un problema dependiendo de las características de los pacientes (33). Este hecho tan conocido en la FQ no ha sido estudiado en pacientes con BQ a pesar de la toma crónica de antibióticos y de tratarse en un número no despreciable de casos de enfermedades de afectación multisistémica que pueden acompañarse de estos déficits.

En el reciente consenso ESPEN-ESPGHAN-ECFS sobre el manejo nutricional en pacientes con FQ se expone que existe una prevalencia de déficit de vitamina A del 10-40% de los pacientes con FQ. Para la vitamina D el déficit se encuentra entre el 22-90% de los pacientes (niveles de normalidad superiores a 30 ng/ml). La prevalencia del déficit bioquímico de vitamina E es del 23% para los niños de reciente diagnóstico y del 14% en adolescentes y adultos. La prevalencia de déficit de vitamina K no es bien conocida, dado que no existe un marcador bioquímico que se determine de forma universal; así, en un estudio realizado en Australia entre 2007 y 2010 se evidenció que un 25% presentaban un déficit de vitamina K utilizando el TP como marcador (33)(256), otros estudios indican una prevalencia de déficit de 60-70% al determinarse PIVKA-II y ucOC (257)(258).

La suplementación ha de realizarse monitorizando los niveles plasmáticos. Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E ya que, a pesar de una adecuada terapia sustitutiva de enzimas pancreáticas,

es frecuente presentar déficit (33)(259)(260), recomendándose la suplementación de la vitamina K en pacientes que estén tomando antibióticos de amplio espectro y/o de forma crónica, enfermedad hepática, IPE no controlada, resecciones intestinales, malabsorción severa, etc (33). Algunas unidades de FQ administran rutinariamente las vitaminas liposolubles desde el periodo neonatal, mientras que otros solamente las indican en estado de IPE (Tabla 11) (261)(262)(263).

Tabla 10. Suplementación de vitaminas en Fibrosis Quística

Vitamina	Pacientes candidatos	Dosis inicial	Control
A	IPE	Retinol 4.000 – 10.000 UI/día Carotenos 1 mg/kg/día (máximo 50 mg/día) 12 semanas y luego mantener con máximo 10 mg/día	Niveles séricos (Retinol)
D	IPE y En baja exposición solar	400-1000 UI/día < 1 año 800-2000 UI/día Niños 1-10 800-4000 UI/día >10 años	Niveles séricos (25-OH-D)
E	Todos los pacientes (alfa tocoferol)	50 IU/día < 1 año 100-400 UI/día resto	Niveles séricos (Alfa-tocoferol) corregidos por colesterol >5.4 mg/g
K	IPE no controlada, Hepatopatía, Resección colónica, Antibioterapia prolongada	0,3 a 1.0 mg/día < 1 año 1 mg día a 10 mg/día resto (mejor diariamente)	Clínica**, Tiempo de Protrombina ** PIVKA-II*** osteocalcina infracarboxilada***
B12	Resección ileal	100 µg IM/mes	Niveles séricos
Otras	Según ingesta *		

Factores de conversión: UI a mg:

Vitamina A: UI x 0,3 = µg;

Vitamina D: UI / 40 = µg;

Vitamina E: acetato de all-rac-alfa-tocoferol: UI = mg

Vitamina E: RRR-alfa-tocoferol: UI / 1,49 = mg;

IPE: pacientes con insuficiencia pancreática exocrina

* El resto de vitaminas no son necesarias si la ingesta del paciente es normal

** Marcadores muy poco sensibles en cuanto al déficit.

*** “Proteína inducida por la ausencia de vitamina K” o “ osteocalcina

Infra-carboxilada”, son marcador es mucho más sensibles pero más caros.

Modificada de: Turk D et al. Clin Nutr. 2016 Jun;35(3):557-77.

5.1.- VITAMINA A

El déficit de vitamina A se observa entre el 10-40% de los pacientes con FQ (niveles de vitamina A determinados en situación de estabilidad clínica y pudiendo ocurrir de forma independiente a la edad, el genotipo, el estado nutricional, la IPE, el ileo meconial y la severidad de la enfermedad) (264)(265)(266). La vitamina A es un nutriente esencial para el mantenimiento y la reparación del tracto respiratorio, urinario e intestinal, la respuesta inmune y el desarrollo óseo (261). Además, de las alteraciones metabólicas asociadas al déficit de vitamina A –fundamentalmente alteraciones de la visión y cutáneas-, niveles descendidos de vitamina A se han relacionado con un peor estado clínico y con la alteración de la función pulmonar en FQ, además de una alteración de la respuesta inmune que conlleva una menor resistencia a infecciones e incluso asociándose con un aumento de la mortalidad en niños y madres con FQ (267).

Los niveles séricos de vitamina A se han relacionado de forma inversa con la PCR, de modo que se plantea la duda de si existe un déficit secundario a la inflamación o si realmente existe un déficit nutricional (268). Por consiguiente, los niveles de vitamina A han de determinarse en periodos de estabilidad clínica, puesto que se ven influidos por la albúmina y RBP así como en procesos infecciosos agudos y/o inflamación. Si no se suplementara nos encontraríamos niveles disminuidos de vitamina A en prácticamente la totalidad de los paciente que tienen FQ con IPE (28). Aunque con la terapia de enzimas pancreáticas y la mejora de la dieta (macronutrientes y aporte calórico), ha existido una mejoría en los niveles de vitamina A en los pacientes con FQ, puede persistir el déficit, siendo necesaria su suplementación.

El precursor de la vitamina A, el beta-caroteno, también tiene propiedades antioxidantes. La vitamina A se ha de suplementar siempre que exista déficit y/o IPE. Actualmente, no se conoce exactamente la dosis y la frecuencia para la suplementación con Vitamina A, así las recomendaciones de suplementación varían según las guías de práctica clínica: las guías de EEUU recomiendan 3.000 mcg/día de retinol (10.000 UI/día de beta-caroteno) mientras que las del Royal Brompton Hospital y la guía ESPEN recomiendan suplementación con 4.000-10.000 UI/día de retinol para

niños y adultos o caroteno 1mg/kd/día (33)(269). Como ya se ha señalado, ante un déficit de vitamina A a pesar de una adecuada suplementación de la misma, se ha de considerar un déficit de zinc y/o niveles disminuidos de RBP (270). Cuando existe enfermedad hepática severa, la RBP puede estar descendida, por lo que la suplementación ha de reducirse para evitar la hipervitaminosis A. Finalmente, ante un déficit de vitamina A no justificado por lo anteriormente citado, ha de considerarse el cociente retinol/RBP (33).

Por otra parte, la hipervitaminosis A se asocia a hepatotoxicidad y problemas óseos, además de efectos secundarios como vómitos, hiporexia y fracturas por osteoporosis (271). Se ha evidenciado en estudios transversales que hasta un 25% de niños con FQ están suplementados con vitamina A a pesar de presentar suficiencia pancreática exocrina y niveles adecuados de dicha vitamina aumentando el riesgo de hipervitaminosis (271). No se han realizado estudios de suplementación con vitamina A en pacientes con BQ.

5.2.- VITAMINA D

La prevalencia del déficit de vitamina D se estima en 25-90% de los pacientes con FQ, siendo del 22% en pacientes en el momento del cribado neonatal y pudiendo alcanzar el 90% o incluso un porcentaje superior en niños y adultos -al considerar niveles de normalidad de 25-OH-vitamina D aquellos superiores a 30 ng/ml-; en situación de estabilidad clínica, a pesar de un aporte dietético y/o suplementación adecuada (272)(273). También puede existir una alteración hepática que condicione niveles descendidos de 25-OH-Vitamina D o puede acontecer una malabsorción intestinal que conlleven el déficit.

Además, de los efectos de la vitamina D en la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo, son de gran importancia los efectos pleotrópicos de esta vitamina en la inmunidad (274) y como factor de equilibrio del estrés oxidativo. A nivel óseo, el déficit de vitamina D no sólo conlleva alteraciones de la densidad ósea y fracturas, si no también deformidades óseas aunque esto último no es frecuente en la actualidad. Un reciente meta-análisis realizado por la Universidad de Ottawa sugirió una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la densidad de la masa ósea (DMO)

Introducción

en adolescentes y adultos sanos, pero no está tan claro en FQ (275). En algunos estudios en personas con FQ, se ha observado que hasta el 69% de los pacientes pueden tener una baja masa ósea, demostrando que un 57% presentan una densidad mineral ósea inferior a más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media al comparar con controles de la misma edad y sexo (270)(276). Además, el déficit se ha asociado a un deterioro del estado respiratorio y del estado clínico en general, puesto que puede influir en la fuerza de la musculatura respiratoria, la estructura y función pulmonar, la capacidad de respuesta a las infecciones y la secreción de insulina (277).

Tanto las guías europeas como las americanas de FQ recomiendan la suplementación con vitamina D en pacientes con IPE y en los que se comprueba la deficiencia independientemente de si tienen insuficiencia pancreática. Dicha suplementación se suele iniciar desde épocas precoces de la vida y varían según la edad y la respuesta al tratamiento (273). La suplementación con vitamina D se puede realizar en su forma D2 o D3, siendo la forma D3 (colecalciferol) la más extendida en la mayoría de países europeos y recomendándose dosis entre 400 y 2.000 UI/día (28)(34); en España existe mayor tradición de uso de D2. La guía de Reino Unido para FQ recomienda consejo dietético y suplementación de vitamina D para mantener los niveles de 25-OH-Vitamina D en un rango de normalidad entre 30-60 ng/ml en todos los pacientes con IPE; realizando las mismas recomendaciones las guías americanas. La guía ESPEN recomienda que se ha de suplementar con vitamina D para mantener niveles de 25-OH-Vitamina D superiores a 20 ng/ml, indicando que la suplementación se ha de realizar considerando la exposición solar y el aporte dietético de vitamina D. Además, se recomienda una suplementación de 600 UI/día (15 mcg) en pacientes gestantes con FQ. Un exceso de Vitamina D se ha asociado a problemas respiratorios y de hipercalcemia, aunque es poco frecuente la intoxicación por esta vitamina liposoluble. Los efectos adversos relacionados con la vitamina D son náuseas y vómitos, hiporexia, estreñimiento, pérdida de peso y debilidad fundamentalmente, siendo más raro encontrar confusión, arritmia y calcinosis relacionados con la hipercalcemia (262).



5.3.- VITAMINA E

La prevalencia de déficit bioquímico en personas con FQ oscila entre el 23-38%, siendo del 23% en niños de reciente diagnóstico y del 14% en niños de mayor edad (265)(278). Es muy infrecuente encontrar alteraciones clínicas asociadas al déficit de vitamina E a pesar de encontrar niveles bajos (alteraciones neurológicas: ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, miopatía, retinopatía pigmentosa y alteraciones de la visión; alteraciones cognitivas y/o anemia hemolítica). Los requerimientos de vitamina E se encuentran aumentados por el estrés oxidativo que acompaña a la infección respiratoria crónica, ya que la vitamina E tiene una función antioxidante que protege del daño secundario a la inflamación constante existente en FQ. También mejora la conducción nerviosa, mantiene la integridad estructural de la membrana de los hematíes y tiene un papel fundamental en la visión junto con la vitamina A.

En FQ es frecuente encontrar niveles descendidos de vitamina E, incluso al nacimiento, de modo que los radicales libres de oxígeno no son equilibrados y, por tanto, ocurriendo la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de las membranas celulares. Por esto, se recomienda la suplementación con vitamina E a todos los pacientes con FQ independientemente de que presenten o no IPE (28), por su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica. En el contexto de colestasis puede ser necesaria la suplementación con preparaciones de vitaminas hidrosolubles.

El suplemento más ampliamente empleado es alfa-tocoferol. La dosis recomendada por la CFF es 20 veces superior a la recomendada en sujetos sanos y dicho aporte farmacológico se ajustará en base a la medición de los niveles plasmáticos que deben medirse al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación o en el de la malabsorción, como en el resto de vitaminas liposolubles. La dosis de suplementación recomendada de vitamina E es de 100-400 UI/día. La suplementación con vitamina E es útil tanto si se realiza en forma hidro o liposoluble. No se debe exceder de dosis por la posible aparición de efectos adversos, aunque es infrecuente la intoxicación por vitamina E (263). No está clara la relación de la vitamina E y la función pulmonar.

5.4.- VITAMINA K

La prevalencia del estado subóptimo de vitamina K es elevada en las personas con FQ, encontrándose hasta en un 60-70% de los casos (257)(258) y parece existir un déficit para esta vitamina en todos los pacientes –no suplementados- con enfermedad hepática por FQ (medido mediante niveles de PIVKA-II) (256)(279). Este déficit se asocia no sólo a la IPE, sino también a la severidad de la esteatorrea (grado de IPE), uso prolongado de antibióticos que provocan una modificación de la microbiota intestinal, a la enfermedad hepática, a las resecciones de colon siendo más frecuente en aquellos que tienen dos mutaciones severas en ambos alelos del gen RTFQ (280). Además, parece que la presencia de diabetes relacionada con la FQ y el tratamiento con corticoides también podrían influir suponiendo un riesgo para el déficit de vitamina K (281).

Anteriormente se han señalado las manifestaciones clínicas asociadas al déficit de vitamina K, pudiendo ocurrir también en personas con BQ. Además, el déficit de vitamina K parece ser un factor relacionado con la osteopenia y la osteoporosis en las personas con FQ puesto que parece contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea (276)(282). Al actuar en el metabolismo óseo, su déficit conlleva alteraciones a este nivel (283)(284).

No existen marcadores bioquímicos rutinarios que indiquen el estatus de vitamina K. En los estudios realizados en pacientes con FQ, ante un déficit de vitamina K es frecuente que encontremos niveles elevados de PIVKA-II y de ucOC (285).

Hasta hace poco la mayoría de las unidades de FQ suplementaban de forma rutinaria las vitaminas A, D y E, indicándose solamente la vitamina K cuando existía déficit analítico o clínico (270). La capacidad limitada de depósito de vitamina K y su rápido turn-over metabólico, sustentan la recomendación de la suplementación con vitamina K (281), aunque existe controversia acerca de si se debe suplementar con vitamina K a todos los pacientes, especialmente debido al papel del déficit de vitamina K en el desarrollo de osteoporosis. No obstante, sí se recomienda suplementar en las situaciones como IPE no controlada, hemoptisis, ATB prologada, hepatopatía severa o con resecciones colónicas amplias. La vitamina K terapéutica la podemos encontrar en formas hidrosolubles o no-hidrosolubles. No existe consenso sobre la dosis que se ha

de suplementar de vitamina K. El consenso americano para la FQ recomienda una dosis diaria de 0,3-0,5 mg/día, mientras que las guías europeas y de Reino Unido realizan una recomendación de entre 0,3-1 mg/día a 10 mg/semana (33)(279). Se han de considerar dosis superiores en el caso de persistir el déficit a pesar de la adecuada suplementación o en pacientes de alto riesgo, como aquellos que tomen antibióticos de forma crónica. Se ha de considerar con especial atención los recién nacidos y lactantes con FQ que estén siendo alimentados únicamente con lactancia natural, precisando de suplementación con vitamina K. Se ha evidenciado que suplementar con vitamina K incrementa los niveles plasmáticos, reduce los de la PIVKA y de osteocalcina infracarboxilada (243)(285)(286). En FQ se consideran concentraciones patológicas de PIVKA-II $>$ o igual a 2 ng/ml y un porcentaje anómalo de ucOC $>$ o igual al 20% respecto a la total, considerándose insuficiencia ante ucOC de 20-50% y deficiencia ucOC $>$ 50% (281). Así, se ha evidenciado un déficit de vitamina K del 30-40% de los pacientes suplementados con vitamina K y de hasta un 73% de los no suplementados al evaluar mediante la determinación de PIVKA-II (281). Al ser evaluado el déficit mediante ucOC expresada en porcentaje (superior al 20%), la insuficiencia se presenta en el 13% y la deficiencia se observa en hasta el 18% de los pacientes suplementados, mientras que alcanza el 14% de insuficiencia y el 62% de deficiencia para los no suplementados (279)(281)(287). Se ha evidenciado que los pacientes con FQ e IPE presentan niveles superiores de PIVKA-II y ucOC que aquellos con suficiencia pancreática o controles sanos. También parece existir relación entre el déficit de vitamina K y el genotipo, siendo más frecuente en aquellos con genotipo F508del/F508del o con dos mutaciones severas en ambos alelos –generalmente asociadas a IPE– (281). Además, Wilson et al. encontraron concentraciones elevadas de PIVKA-II en todos los pacientes con enfermedad hepática asociada a FQ (288). La distribución de la deficiencia o insuficiencia de vitamina K difiere en adultos y niños, aunque análisis de regresión han mostrado que la edad no es un predictor significativo para el déficit de vitamina K (279). Respecto a la forma de administración, existe también, controversia en la literatura, ya que hay autores que recomiendan la suplementación de vitamina K diaria mientras que otros defienden la suplementación semanal (289). Como se ha comentado repetidamente destacar que a pesar de una adecuada suplementación con

Introducción

vitamina K es frecuente encontrar niveles subóptimos de ésta (279). Tampoco existe consenso sobre cual es la dosis de vitamina K asociada a toxicidad.

Por todo lo comentado es de gran relevancia monitorizar y suplementar vitaminas liposolubles en personas con FQ, especialmente que presentan IPE. En pacientes con BQ no está protocolizado y depende de la patología que cause las mismas así como de la sintomatología asociada. Tabla 11.

Tabla 11. Monitorización de vitaminas liposolubles

	AL DIAGNÓSTICO	ANUAL	OTROS	TEST
Beta Caroteno				
Vitamina A -Retinol-	X	X	También determinar RBP y retinil esteres en pacientes con afectación hepática	Vitamina A (Retinol)
Vitamina D	X	X		25-OH-Vitamina D
Vitamina E	X			Alfa-tocoferol
Vitamina K	X		Si hemoptisis y hematemesis. En enfermedad hepática	PIVKA-II o TP

4.5.- SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Si comparamos con las recomendaciones generales de vitaminas liposolubles – RDA-, para FQ suponen una dosis considerablemente superior. En España se suele realizar la suplementación de vitaminas en preparados independientes ya que permite un ajuste más adecuado con el fin de alcanzar niveles óptimos de vitaminas liposolubles. Hasta hace poco se disponía en España un preparado comercial – AquADEK®- que aporta beta-caroteno, colesteciferol, alfa-tocoferol y fitomenadiona además de otras vitaminas y micronutrientes. A pesar de tener en una sola cápsula, vitaminas liposolubles e hidrosolubles y micronutrientes, pueden persistir los déficits

de vitaminas D y K, siendo necesaria la suplementación extra para estas vitaminas (290). Este tipo de preparados podría mejorar la adherencia al tratamiento por reducir la cantidad de formulaciones diferentes a ingerir (291).

Existe controversia en la suplementación de vitaminas liposolubles en forma hidrosoluble (AquADEK) o liposoluble. Las formas liposolubles precisan de un adecuado estado de la función hepatobiliar y pancreática o tratamiento con enzimas con enzimas pancreáticas cuando exista IPE.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Desde hace décadas, es conocido que los pacientes con FQ pueden presentar desnutrición asociada a la enfermedad debido a múltiples factores entre los que destacan las pérdidas energéticas, el descenso de la ingesta y el incremento del gasto energético (28)(35). Además, los pacientes con BQ, al igual que otras patologías respiratorias crónicas, presentan también riesgo de desnutrición junto con un deterioro progresivo de la función pulmonar (292). En estos pacientes, la depleción de masa magra puede ser muy elevada a pesar de existir una baja prevalencia de bajo peso (estimado por IMC); no obstante, son pocos los trabajos que evalúan el estado nutricional en BQ.

En este sentido el empeoramiento del estado de nutrición, especialmente de masa magra, guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (incluyendo BQ de cualquier etiología), incluso independientemente del grado de severidad pulmonar (33)(35)(120)(128)(129)(130)(131)(137)(293).

Por ello se hace necesario evaluar el estado nutricional de los pacientes con FQ y de otras enfermedades respiratorias, como las BQ, mediante la realización de medidas de composición corporal, encuesta dietética y estudios de laboratorio. Los diferentes métodos de medida de composición corporal como la antropometría, bioimpedanciometría y/o densitometría son de utilidad en la valoración de la composición corporal de estos sujetos (135) aunque no está claro cual sería la mejor técnica en la práctica clínica; aunque se considera que la densitometría sería el gold estándar en este ámbito, es necesario evaluar la concordancia con otras técnicas más sencillas y menos costosas en la asistencia habitual a los pacientes (67)(137)(169)(170)(181)(174)(182).

Existen múltiples situaciones en FQ que predisponen al déficit de vitaminas liposolubles como la IPE, que da lugar a la malabsorción de grasas -ácidos grasos y vitaminas liposolubles-, la enfermedad hepática, las alteraciones en sales biliares, a

Justificación

nivel intestinal (como las resecciones intestinales quirúrgicas por obstrucción), el sobrecrecimiento bacteriano o la toma de antibióticos de forma prolongada (28). Actualmente, es infrecuente encontrar alteraciones clínico-metabólicas severas relacionadas con el déficit de vitaminas liposolubles ante la prescripción sistemática a todos los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina de enzimas pancreáticas y la suplementación con vitaminas liposolubles. No obstante, a pesar ello, la prevalencia de déficits analíticos o subclínicos es elevada incluso en publicaciones recientes (62)(255)(256). Un caso particular es el déficit de vitamina K que puede ser muy elevado si se emplean técnicas sensibles para su diagnóstico; a pesar de ello no existe un consenso adecuado sobre la suplementación de esta vitamina en personas con FQ (259). Dicho déficit conlleva alteraciones en la coagulación y en el metabolismo óseo, debiendo descartarse tanto en FQ como en BQ. No obstante, las técnicas para su detección precoz no están implantadas en los laboratorios de rutina en los hospitales y, además, no ha sido estudiado hasta la fecha en personas con BQ, a pesar de la elevada frecuencia de la toma tanto aguda como crónica de antibióticos y de tratarse frecuentemente de enfermedades con afectación multisistémica que podrían acompañarse de estos déficits.

De este modo, tanto en los pacientes con FQ como BQ se debe realizar una valoración del estado nutricional en cada visita (mínimo peso, talla, IMC, pérdida de peso e ingesta), recomendándose realizar, además, técnicas de composición corporal, registro dietético y determinaciones de laboratorio. Todo ello facilitaría la instauración de un soporte nutricional precoz que podría mejorar la evolución de los pacientes así como su calidad de vida en estas dos enfermedades crónicas y progresivas que comportan gran morbi-mortalidad y costes asociados.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La prevalencia de desnutrición, especialmente de masa magra es elevada en personas con FQ y BQ y se asocia a parámetros de gravedad de la enfermedad de base, siendo necesaria su valoración sistemática ya que la instauración de un adecuado soporte nutricional podría mejorar de la función respiratoria, la calidad de vida, y con ello, el pronóstico.

La prevalencia de déficits subclínicos de vitaminas liposolubles en los pacientes con Fibrosis Quística y Bronquiectasias no FQ puede ser elevada siendo necesario su despistaje sistemático.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1.- OBJETIVO GENERAL

Describir el estado nutricional de los pacientes en situación de estabilidad clínica seguidos en la Unidad de FQ y BQ del Hospital Regional Universitario de Málaga y relacionarlos con su situación clínica.

2.- OBJETIVOS PARTICULARES

2.1.- Describir la prevalencia de desnutrición y la composición corporal medida por:

2.1.1.- Antropometría.

2.1.2.- Impendanciometría multifrecuencia (TANITA MC980MA): composición corporal.

2.1.3.- Densitometría de rayos X de doble energía (DEXA).

2.2.- Evaluar la concordancia entre técnicas para detectar desnutrición de masa magra.

2.3.- Conocer el estado de la fuerza muscular periférica medida por dinamometría de mano (JAMAR hidráulico).

2.4.- Analizar biomarcadores nutricionales incluyendo la prevalencia del déficit de vitaminas liposolubles en personas con FQ y BQ en situación de estabilidad clínica.

2.5.- Describir la ingesta dietética de los pacientes, tanto de macro como de micronutrientes y la adecuación de la suplementación de estos últimos (especialmente de vitaminas liposolubles) en relación a sus niveles plasmáticos.

2.6.- Valorar si existe asociación entre la presencia de desnutrición o déficits vitamínicos con las características clínicas respiratorias y de calidad de vida de los pacientes.

2.7.- Valorar la relación del estado de vitamina K y D con marcadores del metabolismo óseo y la densidad mineral ósea en FQ y BQ.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico-observacional transversal con reclutamiento de los pacientes secuencial al acudir a consulta externa para realizar estudio anual. Los pacientes con FQ y BQ son controlados en la Unidad de FQ/BQ del Hospital Regional Universitario de Málaga de forma periódica siguiendo las guías de práctica clínica habitual. Disponemos de una historia clínica detallada desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del estudio. El protocolo de seguimiento está basado en el consenso europeo de FQ (272) y en la normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento de las BQ (89).

Además, se seleccionó un grupo control (50 sujetos) entre personas sanas de similar edad, sexo y composición corporal reclutados por los investigadores del Hospital Regional Universitario de Málaga para evaluar marcadores del metabolismo óseo.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica provincial de Málaga. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para el procesamiento y almacenaje de muestras analíticas.

2.- POBLACIÓN

2.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1.- Realizar un seguimiento habitual con controles periódicos en las consultas de la Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias de adultos del Hospital Regional Universitario de Málaga y acudir para la realización del estudio anual momento en el que se recogen los datos.

2.- Las personas con BQ deben tener diagnóstico de imagen de bronquiectasias (mediante tomografía computerizada de alta resolución sin contraste con cortes de 1 mm a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima) y etiología susceptible de tratamiento específico, presencia de infección bronquial crónica y/o agudizaciones repetidas, tras realizar estudio etiológico siguiendo las recomendaciones de la normativa SEPAR. Los sujetos con FQ deben presentar criterios diagnósticos de FQ según el documento de consenso que publicó la *Cystic Fibrosis Foundation* en 1998 (existencia de una o más de las características fenotípicas clásicas, historia de un hermano o primo afectado o un test de cribado neonatal positivo; asociado a dos o más determinaciones del test del sudor positivas, a la identificación de dos mutaciones en el gen de RTFQ o a varias mediciones del potencial transnasal alteradas).

3.- Edad superior a 16 años.

4.- Haber completado el desarrollo puberal (estadio de Tanner V).

5.- Mantener una situación clínica de estabilidad al menos durante el mes previo a la inclusión en el estudio (sin haber presentado ingresos hospitalarios, agudizaciones respiratorias que requieran terapia antibiótica intravenosa ni variación ponderal >3% del peso corporal).

6.- Entender el objetivo del estudio y firmar el consentimiento informado. En el caso de menores de edad, se solicitó su asentimiento, además del consentimiento paterno.

3.- EVALUACIÓN CLÍNICA

Nuestro grupo ha diseñado una base de datos específica que recoge las variables del seguimiento clínico, la etiología de las BQ y datos de laboratorio. En cada visita, los pacientes realizan una espirometría forzada y se recoge una muestra de esputo para estudio microbiológico que incluye siembra en medios generales y

selectivos para patógenos habituales en FQ y BQ (consideramos colonización ante, al menos, 3 esputos positivos para un patógeno durante un año independientemente de que en el momento del estudio lo tuvieran positivo). La broncorrea en fase clínica estable –cantidad de esputo producida al día expresada en mililitros- se evaluó según estimación del paciente en los tres días previos a la visita y señalizando en un envase de 100 ml dividido en escalas de 20 ml.

3.1.- DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LAS BRONQUIECTASIAS

Se investigó la etiología de las BQ a todos los pacientes siguiendo el algoritmo diagnóstico propuesto por la SEPAR (Tabla 7).

En el momento del diagnóstico, a todos los pacientes con sospecha clínica de FQ, se les realizó una extracción de sangre para la determinación de las 50 mutaciones del gen RTFQ más frecuentes en la población española, mediante genotipo (*Cystic Fibrosis Diagnosis System, PE Applied Biosystem, CA, EEUU*), en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga. En los casos con estudio genético negativo y clínica compatible, se realizó un estudio genético ampliado mediante secuenciación completa del gen RTFQ con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 98%. El procedimiento incluyó extracción de ADN a partir de sangre, amplificación con primers específicos de 27 fragmentos correspondientes a la región codificante y zonas flanqueantes del gen RTFQ y secuenciación en doble sentido de los productos obtenidos mediante secuenciador automático ABI 3130 de *Applied Biosystems*. Posteriormente, se estudió la secuencia mediante BLAST y *Human Gene Mutation Database (HGMD)*. La mayoría de estos análisis se realizaron en el Departamento de Genética Médica y Molecular de IRO (Institut de Recerca Oncològica), del Hospital Duran y Reynals (Barcelona) e incluyeron el estudio de las regiones codificantes y anexas del gen RTFQ, mediante técnicas de DGG –*denaturing gradient gel electrophoresis*- y SSCA –*single strand conformation analysis*- con un nivel de detección cercano al 98% en la población española y los marcadores intragénicos IVS8-6(T), IVS8CA e IV5S7bTA. Se clasificaron los genotipos del RTFQ según los efectos fenotípicos de las mutaciones publicadas en la literatura y en el mecanismo primario

del RTFQ defectuoso. Así, establecimos 2 grupos: graves o leves. Entre las formas de mutaciones graves se incluyeron: F508del, N1303K, G542X, 17/17-8G→A, Q890X, P205S, 1811+1.6KbA→G, 2184insA, 2869insG, IS507del, 621+1G→T, D443Y, G551D, R709X, W1282X, R1162X, Q1218X, 875+1G→A, 712-1G→T (14, 12, 10, 16). La presencia de 2 mutaciones severas se consideró como genotipo severo, y la coexistencia de dos mutaciones leves o una grave y una leve se consideró genotipo leve. En los pocos pacientes en los que no teníamos la caracterización genética a pesar del estudio ampliado consideramos genotipo grave si presentaban insuficiencia pancreática exocrina y diagnóstico anterior a los 18 años.

3.2.- VALORACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL

Se utilizó el sistema de puntuación que desarrollaron Bhalla y cols –versión modificada-, que está basado en la TACAR de tórax y sirve para evaluar la afectación pulmonar (gravedad y extensión de las bronquiectasias, valoración del engrosamiento peribronquial, del enfisema, del número de bullas, de la existencia de condensaciones o colapsos, y de la extensión de los tapones de moco). Este sistema mide nueve parámetros que se asigna una puntuación de 0 a 3. Para obtener la puntuación final, se resta a 25 la suma de todos los parámetros. El peor estado radiológico viene determinado por una mayor puntuación final.

3.3.- EVALUACIÓN DE LAS AGUDIZACIONES

Se realizaron valoraciones clínicas con una periodicidad trimestral como mínimo, y siempre en agudizaciones. Las agudizaciones respiratorias se registran de manera sistemática y prospectiva en la Unidad, según los siguientes criterios (89):

a.- Leve-moderada: Presentación de forma aguda y mantenida de cambios en las características del esputo (incremento del volumen, la consistencia, la purulencia o hemoptisis), y/o aumento de la disnea no debidos a otras causas, pudiendo acompañarse de incremento de la tos, fiebre, astenia, mal estado general, anorexia, pérdida de peso, dolor torácico pleurítico, cambios en la exploración respiratoria, alteraciones en la radiografía de tórax indicativas de infección, deterioro de la función

respiratoria o incremento de los marcadores sistémicos de inflamación -proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular- y tratado con antibiótico oral.

b.- Grave: Además de lo anteriormente comentado, se asocia un empeoramiento clínico significativo (fiebre mayor o igual a 38°C, taquipnea, disminución significativa de la saturación de oxígeno o de la función respiratoria, hipercapnia) o la aparición de complicaciones como neumonía, insuficiencia respiratoria aguda, hemoptisis, inestabilidad hemodinámica y/o empeoramiento del estado cognitivo y tratado con antibiótico intravenoso.

En nuestro estudio, fueron contabilizadas en el momento del estudio anual, las padecidas por los pacientes en el año previo a la evaluación.

4.- VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

A todos los pacientes se les realizó una valoración nutricional completa mediante las siguientes exploraciones:

4.1.- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Se midieron durante la evaluación anual y se compararon con la población general española (294).

a.- Peso, talla e IMC. El peso se midió con bioimpedanciometría –función báscula- (TANITA MC980MA), sin calzado, calibrado frecuentemente a 0 Kg para evitar errores. La talla se obtuvo con un tallímetro (*Holtain limited, Crymuch, UK*). A partir de ellos se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se clasificaron los sujetos según el IMC -peso en kg/ (altura en metros)²- siguiendo los criterios de la OMS.

Clasificación IMC	
<18,5 (kg/m ²)	Desnutrición
18,5-24,9 (kg/m ²)	Normalidad
25-29,9 (kg/m ²)	Sobrepeso
>30 (kg/m ²)	Obesidad

b.- Pliegues. Las medidas fueron realizadas por el mismo investigador entrenado, siempre por triplicado (tricipital, bicipital, subescapular y abdominal), en la extremidad no dominante y a continuación se realizó la media. Los percentiles fueron estimados a partir de los valores de referencia para la población española (295). Mediante la medición de pliegues cutáneos, también se estimaron los porcentajes y kilogramos (kg) de masa grasa y masa magra según las fórmulas de *Siri y Durnin* (296)(297). A partir de los datos de masa libre de grasa se valoró la prevalencia de desnutrición de masa magra mediante el índice propuesto por Schols de masa magra/talla²: <15 (mujeres) o <16 (varones) kg/m² –a menor valor, mayor desnutrición-, según la ESPEN –<15 (mujeres) o <17 (varones) kg/m² y, por último, según el percentil 5 de la población española 14,4 (varones) o <17 (hombres) kg/m² (295)(298)(299)(300).

- Pliegue tricipital (PCT). Se colocó al paciente con extremidad superior relajada y paralela al cuerpo. Se midió la distancia entre acromion y olécranon, marcando el punto medio posterior del brazo. En este punto se aplicó el lipocalibrador perpendicularmente, pellizcando con el índice y el pulgar de la otra mano del explorador, a dos centímetros por encima de la zona a estudiar.

- Pliegue cutáneo abdominal (PCA). Se midió en la línea umbílico-ilíaca, junto al reborde muscular de los rectos del abdomen (3-5cm de la cicatriz umbilical).

- Pliegue bicipital. Se efectuó con el sujeto con el brazo relajado, paralelamente a la línea que une el acromion con la cabeza próxima del cúbito, a igual distancia de los extremos.

- Pliegue subescapular. Se efectuó inmediatamente debajo del ángulo inferior de la escápula, con el hombro y el brazo relajados; el pliegue se tomó con una inclinación de 45 grados respecto al eje sagital del cuerpo.

c.- Circunferencias. Se midió con una cinta métrica flexible, no elástica, la circunferencia braquial.

d.- Densitometría de rayos X. La densitometría de doble energía (DEXA) se realizó mediante un densitómetro tipo Lunar Prodigy Advance (General Electric Medical Systems), aportando información de composición corporal total, de masa libre de

grasa, masa grasa y densidad mineral ósea. El software empleado fue EnCore 12.3 (iDXA and Prodigy Advance). El estudio óseo se realizó en el 100% de los sujetos como máximo 9 meses antes al estudio anual.

e.- Impedanciometría multifrecuencia. La impedanciometría multifrecuencia realizó un análisis corporal total y segmental a través de la balanza electrónica multifrecuencia (TANITA MC980MA). Se consignó, además, el ángulo de fase. Se realizó en situación de reposo, tras haber vaciado la vejiga, en ropa interior y sin ningún objeto metálico. Esta parte del estudio no se realizó al 100% de los pacientes ya que no disponíamos de este método de valoración de la composición corporal desde el principio del estudio y, en ocasiones, por imposibilidad para desplazamiento al centro hospitalario donde estaba localizado.

f.- Dinamometría de mano (Jamar). Con un dinamómetro de adultos (*dinamómetro de Jamar*; (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA)), se realizó en la extremidad no dominante repetido en tres ocasiones y se consignó la media. Se expresan los datos en cifras absolutas y comparadas con la población de referencia. Para clasificar la normalidad se utilizaron los datos procedentes de población española estableciendo el punto de corte en el p10 (301). Para el procedimiento se instruyó a los sujetos para ajustar el aparato de forma que el agarre resultara cómodo para su mano y así obtener el mejor rendimiento (302), aunque la gran mayoría optó por emplear la segunda posición (3.8cm).

Se indicó a los sujetos que apretaran el dinamómetro con la máxima fuerza que pudieran aplicar, tras recibir una orden verbal(303).

Las determinaciones se realizaron con los pacientes sentados en una silla con respaldo, apoyando ambos pies sobre el suelo, con los hombros pegados al cuerpo en posición neutral y el antebrazo flexionado a 90º sin rotación (304)(305).

4.2.- ENCUESTA DIETÉTICA

Se realizó una encuesta dietética domiciliaria de 4 días de registro dietético prospectivo (habiendo incluido siempre un día de fin de semana) según protocolo publicado por nuestro grupo (73). Un dietista experimentado indicó a los pacientes instrucciones precisas para rellenarla. Las instrucciones dadas incluyen material escrito, fotografías e información descriptiva para identificar los alimentos que consumen, así como pautas para calcular el tamaño de la porción o el peso de ciertos alimentos. El mismo dietista revisó los cuestionarios con los pacientes para resolver posibles dudas. Estos datos se analizaron mediante una aplicación informática diseñada para tal efecto por nuestro grupo (*Dietstat*), y se utilizaron las tablas de composición de alimentos de Jiménez y de Mataix (306)(307). Además, la composición grasa de los pescados se sustituyó de la tabla original por los datos de *Soriguer et al*, por considerarlos datos locales más fiables (308). En alimentos no contenidos en la tablas de composición anteriores se incluyeron los datos de los fabricantes si los hubiera. La composición de los suplementos nutricionales ingeridos también se incluyó en la base de datos según la composición referida por los fabricantes.

También se administró el cuestionario de patrón de dieta Mediterránea (PREDIMED). Es un cuestionario autoadministrado que consta de 14 ítems y que evalúa la adherencia del paciente a un patrón de dieta Mediterránea. Se trata de un instrumento validado que se utilizó en el ensayo clínico de Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) (309)(310). La puntuación va desde 0 a 14, indicando las puntuaciones más altas una mayor adherencia a la dieta Mediterránea.

Para valorar el índice y carga glucémica empleamos los datos de las tablas internacionales (311).

5.- FUNCIÓN RESPIRATORIA: ESPIROMETRÍA SIMPLE Y FORZADA Y TEST DE LA MARCHA DE LOS 6 MINUTOS

Se realizó espirometría forzada y test de la marcha de los 6 minutos a todos los pacientes incluidos en el estudio, en el contexto de su revisión anual integral y en

Material y Métodos

situación de estabilidad clínica, tanto respiratoria como desde el punto de vista nutricional y digestivo.

5.1.- ESPIROMETRÍA FORZADA

Se realizó una espirometría forzada con neumotacógrafo marca JAEGER (*Jaeger Oxycon Pro® Erich Jaeger, Würzburg, Germany*), siguiendo las indicaciones de la Normativa SEPAR, determinando valores de capacidad residual funcional (FVC), volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1) y la relación porcentual entre ambos (FEV1/FVC). Los valores se expresaron en términos absolutos en ml y como porcentaje del valor teórico para sujetos de la misma edad, peso y altura según una población de referencia (312). Las maniobras se realizaron por personal ampliamente entrenado, y el espirómetro se calibró diariamente.

5.2.- TEST DE LA MARCHA DE LOS 6 MINUTOS (TM6M)

Se realizó para valorar el estado funcional y la tolerancia al esfuerzo de los pacientes. Se utilizaron las recomendaciones de la SEPAR, adaptadas de las guías de la ATS (313). Fue llevada a cabo en un pasillo de 35 m de longitud por un enfermero con experiencia en esta prueba y con la supervisión de un especialista en Neumología. Se realizaron dos maniobras y se escogió la de mejor distancia. Si se observó insuficiencia respiratoria basal en reposo (SatO2 basal <90%) o sintomatología con o sin SatO2 <85% durante el esfuerzo, el test se repitió utilizando un sistema portátil de administración de oxígeno con gafas nasales. En sujetos con oxigenoterapia crónica domiciliar se inició la prueba sin oxígeno si la SatO2 inicial fue mayor o igual al 90% en reposo respirando aire ambiente. La interpretación de los resultados se hizo mediante la ecuación de referencia de *Enright P et al* (314).

Hombres: $TM6M = (7,57 \times \text{alturacm}) - (5,02 \times \text{edadaños}) - (1,76 \times \text{pesokg}) - 309 \text{ m}$

Mujeres: $TM6M = (2,11 \times \text{alturacm}) - (5,78 \times \text{edadaños}) - (2,29 \times \text{pesokg}) + 667 \text{ m}$

6.- MEDICIONES DE LABORATORIO

Obtención, transporte y procesamiento de muestras:

Los pacientes fueron seleccionados prospectivamente coincidiendo con las citas previstas para “estudio anual” en Neumología y/o Nutrición. A los pacientes se les solicitó la firma del consentimiento informado y se comprobaba, en el momento de la determinación analítica, que estaban en ayunas y no habían sufrido ninguna agudización en el mes previo.

Las muestras fueron procesadas inmediatamente tras su extracción: una parte fue enviada al laboratorio general del hospital siguiendo los protocolos habituales y otra al laboratorio del Instituto de investigación Biomédica de Málaga (IBIMA- Hospital Civil) donde las muestras de plasma y suero fueron centrifugadas alicuotadas y congeladas a -80°C en el Biobanco para Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga (**Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía**), perteneciente a la Red Nacional de Biobancos (Proyecto RD09/0076/00112), hasta su descongelación para mediciones posteriores.

6.1. Determinaciones realizadas en el laboratorio general del Hospital Regional Universitario de Málaga, inmediatamente tras la extracción

- a) Hemograma completo. El hemograma se realizó por un contador de células sanguíneas automático.
- b) Coagulación. Se realizó de manera automatizada en un coagulómetro BCS® System (*SIEMENS-Dade BEHRING*) mediante el método coagulativo foto-óptico.
- c) Bioquímica básica. Los parámetros bioquímicos se determinaron mediante un autoanalizador. Se midieron glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, hierro, proteínas totales, LDH, colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, bilirrubina total, bilirrubina directa, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, GGT y PCR . También se midieron las inmunoglobulinas totales (Ig A, Ig G, Ig M e Ig E) con un analizador SIEMENS Dimensión Vista 1500®.

Material y Métodos

- d) Heces de 72 horas (en personas con FQ). Para determinación de grasa, almidón, nitrógeno, elastasa y quimotripsina por técnica espectrofotométrica (*near infrared reflectance analysis*) (FENIR).
- e) Hormonas. Insulina, péptido C basal y tras curva de glucemia de 75 g, somatomedina-C; TSH. Los niveles de somatomedina C se determinaron mediante técnicas radioinmunométricas.
- f) La curva de glucemia de 75 g se realizó siguiendo los criterios de la OMS de 2006 con medición de glucosa, insulina y péptico C en el momento basal y a las dos horas. Los criterios para el diagnóstico fueron basados en la OMS (315), y en pacientes con FQ, según el consenso del 2010 (43). Para la estimación de la resistencia a la insulina (RI), se utilizaron los índices derivados de la glucosa en ayunas y los valores de insulina en ayunas: *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA:IR) = ((glucosa en ayunas (mmol/L) x (insulina en ayunas (microU/mL)))/22.5. También se calcularon los índices de sensibilidad a la insulina HOMASEC = (20 * (insulina en ayunas (microU/mL)/ (glucosa en mmmol/L - 3.5).
- g) HbA1c según las recomendaciones de estandarización internacional (41).
- h) Vitaminas liposolubles -A, D y E-. Las vitaminas liposolubles A y E se determinaron por HPLC (*High Performance Liquid Chromatography* (Agilent 1200 of Bio-Rad)). La Vitamina D fue analizada por inmunoensayo electroquimioluminiscente (*Modular E-170, Roche Diagnostics*).
- i) El zinc se determinó mediante espectrofotometría de absorción atómica (AAnalyst200 de Perkin Elmer, Waltham, USA).

6.2.- Determinación de degradación de los telopéptidos de C- terminal del colágeno tipo 1 (CTX), receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL), osteocalcina humana, osteocalcina infracarboxilada y proteína inducida por el déficit de vitamina K (PIVKA-II).

- a) Marcadores de remodelado óseo (MRO): los niveles séricos de MRO fueron determinados mediante técnicas de inmunoensayo enzimático (microELISA). La reproductibilidad intrasujeto fue de 7,1% e intersujeto de 6,2% para CTX (*CrossLaps sérico, IDS-UK-*). Para RANKL (*Sistema diagnóstico de inmunoensayo, Germany*), la reproductibilidad intrasujeto fue del 6,4% y la intersujeto del 5,6%. Para la osteocalcina (*R&D Systems Europe Ltd*), la reproductibilidad intrasujeto fue de 3,1% e intersujeto de 7,2%. La osteocalcina infracarboxilada –ucOC- (*TAKARA Bio INC, Japan*) presentó una variabilidad intrasujeto del 5,1% e intersujeto del 8,3%. En el kit que hemos utilizado para la ucOC, para una edad media de 29 años los valores medios en suero fueron de 1.24 ± 0.57 ng/ml. Tabla 12.
- b) Marcadores del estado de vitamina K: la PIVKA-II -*Proteins induced by vitamin K absence-factor II* o *Proteínas inducidas por el déficit de vitamina K-II* -fue determinada mediante técnicas de inmunoensayo enzimático (ELISA). La PIVKA-II (*Diagnostica Stago, France*) tuvo una reproductibilidad intrasujeto del 3,9% e intersujeto de 6,2% (Tabla 12.)

Todas las determinaciones fueron cuantificadas mediante Versamax (*Sistema de laboratorio MTX, Barcelona, España*).

Tabla 12.- Reproducibilidad de los biomarcadores de remodelado óseo y de estatus de vitamina K

	Reproducibilidad intrasujeto	Reproducibilidad intersujeto
CTX	7,1%	6,2%
RANKL	6,4%	5,6%
Osteocalcina	3,1%	7,2%
Osteocalcina infracarboxilada -ucOC-	5,1%	8,3%
PIVKA-II	3,9%	6,2%

6.3.- Determinación de marcadores inflamación

6.2.1.- Marcadores de inflamación: IL-6.

Las mediciones de IL-6 se realizó mediante ELISA (*R&D Systems Europe, Ltd. Reino Unido*). En la tabla 13 se exponen el límite de detección y la reproducibilidad intrasujeto e intersujetos.

Tabla 13. Reproducibilidad de los marcadores de inflamación

	Reproducibilidad intrasujeto	Reproducibilidad intersujeto
Interleucina 6	2.6%	4,5%

7.- EVALUACIÓN DEL ESTADO HEPÁTICO

En los pacientes con Fibrosis Quística se realizó de forma anual una ecografía de abdomen, como se recomienda en las guías de práctica clínica (36). En el caso de los pacientes con BQ se realizó a criterio del clínico siempre que se sospechó alteración hepática. Se desarrolló una clasificación según severidad en tres grados en función de la ecografía y la analítica: leve: esteatosis hepática sin alteración enzimática;

moderada: esteatosis hepática y/o elevación de transaminasas; grave: cirrosis o insuficiencia hepática.

8. CUESTIONARIOS

Los cuestionarios fueron realizados en el momento del estudio anual. Fueron rellenados por los pacientes, tras haber sido valorados clínicamente por el investigador para verificar que se hallasen en fase estable, y antes de realizar los diversos procedimientos programados. Según práctica clínica se realizan con una cadencia aproximada de cada 2 años.

8.1.- Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)

El SGRQ es un cuestionario de calidad de vida específico para pacientes con patología respiratoria (316) traducido y validado para población española (209). El instrumento fue validado por nuestro grupo para población española con FQ y también por otros autores para pacientes con BQ no FQ (317)(318). Se trata de un cuestionario autoadministrado de 50 ítems que se reparten en tres dimensiones (Síntomas, Actividad e Impacto) y una puntuación total. La escala Síntomas tiene 8 ítems y valora la frecuencia y severidad de la clínica (tos, sibilancias, expectoración y exacerbaciones). La escala Actividad consta de 16 ítems y valora las limitaciones que percibe el paciente en su actividad diaria debidas a la disnea. La escala Impacto consta de 26 ítems y se refiere a los aspectos ocupacionales, psicológicos y sociales y su relación con la enfermedad. Las puntuaciones se obtienen con un programa informático teniendo en cuenta el peso que tiene asignado cada ítem y van en un rango de 0 a 100, siendo la mayor la que corresponde a una peor calidad de vida.

8.2.- Calidad de vida en Bronquiectasias (QOL-B)

El cuestionario de calidad de vida en bronquiectasias ha sido recientemente traducido al español y validado (140). El QOL-B Spain V3.0 es un cuestionario válido y

fiable para ser empleado en población española (319). Es auto-administrado y consiste en 37 preguntas con una duración aproximada de diez minutos. La puntuación tiene un rango de 0 a 100, con una mayor puntuación indica mejor calidad de vida.

8.3.- Síntomas de Ansiedad y Depresión (HADS)

La escala HADS (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalarias) consta de 14 ítems -7 para síntomas depresivos y 7 para síntomas ansiosos- que se contestan en 5 minutos aproximadamente. Se considera una puntuación >11 en la escala HADS sugestiva de síntomas depresivos o ansiosos y una puntuación $> 8-11$ en la escala HADS dudosa presencia de síntomas depresivos o ansiosos (320).

9.- ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizó utilizando el programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, 2013). Las variables cuantitativas se expresaron como la media $\pm$ desviación estándar y como intervalos de confianza del 95%. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado, utilizando la fórmula exacta de Fisher en casos necesarios.

La distribución de variables cuantitativas se examinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre dos grupos de variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student y se utilizaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) cuando las variables a analizar no seguían una distribución normal. Las asociaciones de variables se evaluaron mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según normalidad).

Para la comparación entre grupos (más de dos) se realizó el test de ANOVA con la corrección de Bonferroni para conocer las diferencias entre grupos o bien el test Kruskal- Wallis, dependiendo de la normalidad de la muestra. Para todos los cálculos se consideró significativa una probabilidad *p* menor de 0,05 significativa para dos colas.

10.- ASPECTOS ÉTICOS

Se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión de la **declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica**. Se le garantizó la confidencialidad (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999), así como que toda la información, sólo fue utilizada para los fines especificados en el estudio. Los datos que podían identificar al participante se mantuvieron separados del resto de la información clínica recogida en el estudio. Cada caso contó con un número de identificación que era el que figuraba en las bases de datos.

Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la **confidencialidad** de la información facilitada por los participantes. Todas las bases de datos del proyecto estaban protegidas electrónicamente con códigos que limitaban el acceso únicamente a los investigadores del proyecto. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación provincial de Málaga.

Las muestras fueron gestionadas a través del Biobanco para Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga (**Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía**), perteneciente a la Red Nacional de Biobancos (Proyecto RD09/0076/00112), asegurando así el tratamiento integral de las muestras y datos asociados, de acuerdo a los procedimientos recogidos en su Régimen de Funcionamiento, elaborado basándose en la Ley 14/2007 de investigación biomédica, y su desarrollo en el Real Decreto 1716/2011 de biobancos y tratamiento de muestras biológicas, ley 41/2002 de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y ley 15/1999 de protección de datos personales, entre otra normativa aplicable, y teniendo en cuenta normas internacionales. Se analizaron las muestras de aquellos sujetos que aceptaron mediante consentimiento informado.

RESULTADOS

RESULTADOS

1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES

1.1- GRUPO TOTAL

Doscientas treinta y dos personas fueron incluidas en el estudio. La muestra la conformaba 182 pacientes y 50 controles sanos. De los 232 sujetos, 148 era mujeres (63,5%) y 82 varones (35,6%). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: con diagnóstico de FQ y de BQ no debidas a FQ (BQ).

1.2.- GRUPO CON BRONQUIECTASIAS TOTAL

Se incluyeron 182 pacientes, de los cuales 59 presentaban diagnóstico de FQ y 123 de BQ. De los sujetos, eran mujeres 114 (62,6%) y varones 68 (37,4%), con una edad media de $43 \pm 18,9$ años (rango 14-85). La edad de las personas con BQ y su edad al diagnóstico fue significativamente más alta que las FQ. La prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y de sinusitis fue significativamente mayor en personas con FQ. Las características clínicas se resumen en la tabla 14.

Tabla 14. Características generales

		Grupo total (n 182)	BQ (n 123)	FQ (n 59)	p
Edad	m ± DE	43 ± 18,9	49,6 ± 18,8	29,3 ± 9,4	<0,001
<45 años	n (%)	110 (60,4)	54 (43,9)	56 (94,9)	
45-65 años	n (%)	45 (25,7)	43 (35)	2 (3,4)	
>65 años	n (%)	27 (13,9)	26 (21,1)	1 (1,7)	
Edad al diagnóstico	m ± DE	25,0 ± 20,4	33,6 ± 18,3	7,8 ± 11,6	<0,01
Sexo					NS
Varones	n (%)	68 (37,4)	43 (35)	25 (42,4)	
Mujeres	n (%)	114 (62,6)	80 (65)	34 (57,6)	
Resección Intestinal	n (%)	-	-	4 (6,8)	NS
Insuficiencia pancreática	n (%)	47 (38,2)	2 (2,1)	45 (76,3)	<0,001
Alguna afectación hepática	n (%)	20 (16,3)	7 (5,7)	13 (22)	NS
Ninguna	n (%)	162 (89)	116 (94,3)	46 (78)	
Leve –Esteatosis-	n (%)	17 (9,3)	7 (5,7)	10 (17,9)	
Moderada	n (%)	2 (1,1)	-	2 (3,6)	
Grave –Cirrosis-	n (%)	1 (0,5)	-	1 (1,8)	
Alteración hidrocarbonada	n (%)	43 (27,7)	16 (13,2)	27 (46,6)	<0,01
Ninguna	n (%)	107 (72,3)	76 (84,4)	31 (53,4)	NS
Diabetes	n (%)	34 (18,8)	13 (10,7)	21 (35,6)	<0,001
Glucemia basal alterada		1 (0,6)	-	1 (1,7)	NS
Intolerancia hidrocarbonada	n (%)	7 (3,9)	3 (2,5)	4 (6,8)	NS
Sinusitis	n (%)	95 (52,2)	53 (43,1)	42 (71,2)	<0,01
Poliposis nasosinusal	n (%)	23 (12,6)	11 (8,9)	12 (20,3)	NS
Reflujo gastroesofágico	n (%)	64 (45,4)	34 (40,5)	30 (52,6)	NS
Densidad mineral ósea	n (%)				
DMO normal	n (%)	106 (62,4)	67 (54,5)	39 (66,1)	NS
Osteopenia	n (%)	44 (25,8)	29 (23,6)	15 (25,4)	NS
Osteoporosis	n (%)	20 (11,8)	15 (12,2)	5 (8,5)	NS

m ± DE: media ± desviación estándar o (%). p: diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

FQ: fibrosis quística. BQ: Bronquiectasias.

& según criterios de la OMS

1.3.- GRUPO CON FIBROSIS QUÍSTICA

Se reclutaron 59 pacientes con Fibrosis Quística. De estos pacientes, 25 fueron varones (42,4%) y 34 (57,6%) mujeres. La edad media fue de 29,3 ± 9,4 años (rango 16-67). La mayoría de los sujetos, tanto varones -24 (96%)- como mujeres -32 (94,1%)- presentaban una edad inferior a 45 años; 2 mujeres (5,9%) tenían edad entre 45 y 65 años y solamente 1 varón (4%) fue mayor de 65 años. El genotipo y las

Resultados

características clínicas se resumen en las tablas 14 y 15. La sintomatología más importante en el momento del diagnóstico y otras alteraciones clínicas de FQ se resumen en la tabla 16.

Tabla 15. Clasificación del genotipo de los pacientes con FQ

CASOS	GEN A	GEN B	CLASIFICACIÓN	CLASE	CASOS	GEN A	GEN B	CLASIFICACIÓN	CLASE
1	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	31	R668C	F508del	Homocigoto leve	- / II
2	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	32	F508del	G58E	Homocigoto leve	II / V
3	F508del	3272-26A>G	Homocigoto leve	II / V	33	F508del	3849+10kbC>T	Homocigoto	II / -
4	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	34	N1303K	N1303K	Homocigoto leve	II / II
5	F508del	712-1G>T	Homocigoto leve	II / V	35	F508del	R1066C	Homocigoto leve	II / -
6	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	36	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II
7	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	37	F508del	N1303K	Homocigoto leve	II / II
8	R334W	621+1G>T	Homocigoto leve	IV / I	38	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II
9	F508del	17/17-1G>A	Homocigoto grave	II / I	39	F508del	712 + 1G>T	Homocigoto grave	II / V
10	N1303K	F508del	Homocigoto grave	II / II	40	F508del	Q1281X	Homocigoto leve	II / I
11	G542X	G542X	Homocigoto grave	I / I	41	P205S	1811+1.6KbA>G	Homocigoto leve	- / I
12	F508del	Q890X	Homocigoto grave	II / I	42	P205S	1811+1.6KbA>G	Homocigoto leve	- / I
13	G542X	G542X	Homocigoto grave	I / I	43	1609delCA	875+1G>A	Homocigoto leve	- / I
14	G542X	R334W	Homocigoto leve	I / IV	44	875+1G>A	1609delCA	Homocigoto leve	I /
15	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	45	W1282X	712-1G>T	Homocigoto leve	I / V
16	R334W	R334W	Homocigoto leve	I / I	46	F508del	-	-	II / -
17	F508del	D443Y	Homocigoto grave	II / I	47	N1303K	N1303K	Homocigoto grave	II / II
18	F508del	G542X	Homocigoto grave	II / I	48	F508del	R1162X	Homocigoto grave	II / I
19	F508del	R709X	Homocigoto leve	II / I	49	F508del	3272-26A>G	Homocigoto grave	II / V
20	F508del	R334W	Homocigoto leve	II / IV	50	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II
21	F508del	3272-26A>G	Homocigoto grave	II / V	51	N1303K	F508del	Homocigoto grave	II / II
22	L227R	L227R	Homocigoto grave	I / I	52	F508del	2184insA	Homocigoto grave	II / I
23	F508del	G542X	Homocigoto grave	II / I	53	N1303K	F508del	Homocigoto grave	II / II
24	G551D	712-1G>T	Homocigoto leve	III / V	54	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II
25	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	55	F508del	-	-	II / -
26	F508del	R334W	Homocigoto grave	II / I	56	F508del	Q890X	Homocigoto grave	II / I
27	F508del	R334W	Homocigoto leve	II / IV	57	F508del	I507del	Homocigoto grave	II / II
28	F508del	F508del	Homocigoto grave	II / II	58	F508del	-	-	II / -
29	F508del	R709X	Homocigoto grave	II / I	59	R334W	R347P	Homocigoto leve	IV / IV
30	G542X	R334W	Homocigoto leve	I / IV					

*Todos los pacientes en los que solamente se halló una mutación, tuvieron test del sudor positivo.

Tabla 16. Formas de presentación de la enfermedad y otras manifestaciones clínicas

Formas de presentación de la enfermedad (FQ)		
Digestivo	n (%)	19 (32,2)
Respiratorio	n (%)	25 (42,4)
Estudio familiar	n (%)	4 (6,8)
Golpe de calor, deshidratación	n (%)	1 (1,7)
Fallo de medro	n (%)	8 (13,6)
Azoospermia obstructiva	n (%)	12 (22,2)
Otras manifestaciones clínicas		
Ileo meconial	n (%)	13 (22,4)
DIOS	n (%)	12 (20,3)
Resección Intestinal	n (%)	4 (6,8)

DIOS: Síndrome de obstrucción del intestino distal.

Presentaron sinusitis 42 pacientes (71,2%) y 12 pólipos nasales (20,3%). 24 pacientes (40,7%) tenían hiperreactividad bronquial.

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) estaba presente en el 76,3% (45) de los casos. El 46,6% de los pacientes (27) presentaban alguna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono; de ellos 14 (35,6%) tenían diabetes relacionada con la FQ, en el 6,8% (4) se evidenciaba intolerancia hidrocarbonada, 1,7% (1) presentó intolerancia hidrocarbonada y glucemia basal alterada.

La litiasis biliar diagnosticada mediante ecografía abdominal se evidenció en el 25,4% (15). La afectación hepática se presentó en el 22% (13) de los pacientes, siendo su forma leve en el 76,9% (10), moderada en el 15,4% (2) y grave en el 7,7% (1). El 42,9% (25) se encontraban en tratamiento con ácido ursodesoxicólico. (Ver tabla 14).

1.4.- GRUPO CON BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FQ

Se incluyeron 123 pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, el 65% (80) mujeres y el 35% (43) hombres, con una edad media de $50,3 \pm 19$ años (rango 16-85). La edad media al diagnóstico fue de $33,6 \pm 18,3$ años. La distribución por grupos de edad fue homogénea por sexos: 19 (44,2%) varones y 35 (43,8%) mujeres tenían una edad inferior a 45 años, 12 (27,9%) varones y 31 (38,8%) mujeres presentaban una edad entre 45 y 65 años y 12 (27,9%) varones y 14 (17,5%) mujeres se encontraban en

Resultados

el grupo de edad superior a 65 años. Las características clínicas se resumen en la tabla 14. Las diversas causas de BQ se exponen en la tabla 17.

Tabla 17.- Etiología de bronquiectasias

CAUSA	n (%)
Desconocida	12 (9,6)
RTFQ relacionada	29 (23,7)
Pulmón crónico neonatal	1 (0,9)
Cilio inmóvil	10 (7,9)
Síndrome de Kartagener	15 (12,3)
Postinfección no TBC	28 (22,8)
Postinfección TBC	16 (13,2)
Asma	1 (0,9)
Obstrucción bronquial –cuerpo extraño-	1 (0,9)
Inmunodeficiencia primaria	1 (0,9)
VIH	1 (0,9)
Artritis Reumatoide	2 (1,8)
Síndrome de las uñas amarillas	2 (1,8)
Síndrome de Job	1 (0,9)
Síndrome de Griselli	1 (0,9)
Estenosis traqueal congénita	1 (0,9)

* RTFQ relacionada: bronquiectasias con una única mutación de FQ que tras estudio ampliado no cumple criterios de FQ según el consenso.

Presentaban sinusitis 53 pacientes (43,1%) y 11 pólipos nasales (8,9%). 86 pacientes (69,9%) tenían hiperreactividad bronquial.

Presentaron insuficiencia pancreática exocrina (IPE) el 2,1% (2) de los casos, uno de los pacientes con diagnóstico de páncreas anular y el otro paciente un síndrome de Churg-Strauss. El 13,2% (16) de los sujetos tenía alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado, de los que el 10,7% (13) presentaban diabetes mellitus tipo 2.

La litiasis biliar diagnosticada mediante ecografía abdominal se evidenció en el 13% (16). La afectación hepática se presentó en el 5,7% (7) de los pacientes, siendo su forme leve –esteatosis hepática- en la totalidad de los casos.

1.5.- GRUPO CONTROL

El grupo control estaba formado por 50 personas sanas. De estos, el 70% (35) fueron mujeres y el 30% (15) varones, con una edad media de $38,1 \pm 13,9$ años y un

rango de 18 a 74 años. El IMC medio de los controles fue de $24,3 \text{ kg/m}^2$, no existiendo diferencias significativas al comparar con el grupo total.

2.- VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD

2.1.- SITUACIÓN RESPIRATORIA

No encontramos diferencias en FEV1 (%) ni en la broncorrea al comparar ambos grupos (Tabla 18.a).

Observamos diferencias significativas en la frecuencia de colonización bacteriana por algún microorganismo y en la colonización por *S.aureus* y *P.aeruginosa*. Las reagudizaciones totales fueron más frecuentes en el grupo de FQ de forma significativa ($p<0,05$). No existieron diferencias significativas entre el número de reagudizaciones leves, pero sí graves, siendo más frecuentes en el grupo de FQ ($p<0,05$; $2,3 \pm 1,8$ en FQ y $1,8 \pm 1,4$ en BQ). El 13,8% (8) de los pacientes con FQ no tuvo ninguna agudización, el 84,5% (50) tuvo al menos una leve-moderada y el 27,6% (16) presentó, al menos, una agudización grave. En el grupo de BQ, el 20% (18) de los pacientes no presentaron reagudizaciones, el 76,9% (95) presentaron, al menos, una agudización leve-moderada y el 10,9% (13) tuvo, al menos, una agudización grave (ver tabla 18).

El 28,6% (17) de los pacientes con FQ tenían un patrón de funcionalidad respiratoria normal ($\text{FEV1}>80\%$), el 48,2% (28) tenían un patrón obstructivo leve-moderado ($\text{FEV1 } 40\text{-}80\%$) y el 23,2% (14) presentaban un patrón obstructivo grave ($\text{FEV1}<40\%$). De los pacientes con BQ no debidas a FQ, el 41,7% (51) de los pacientes presentaban un patrón normal de función respiratoria, el 45,7% (59) tenían un patrón obstructivo leve-moderado y 10,8% (13) tuvieron un patrón obstructivo grave.

Encontramos diferencias significativas ($p<0,001$) respecto a la saturación en el test de la marcha de seis minutos: 11 (18,6%) pacientes con FQ presentaron desaturación durante el mismo y en grupo con BQ la desaturación se presentó en 5 (4,1%) pacientes.

Resultados

Recibían tratamiento crónico con azitromicina 79 pacientes (43,4%): el 66% de los pacientes con FQ (39) y el 32,5% (40) de los pacientes con BQ ($p < 0,001$).

Las características respiratorias y las de funcionalidad respiratoria se presentan en las tablas 18 a y b.

Tabla 18.a. Características respiratorias.

		Grupo total (n 182)	FQ (n 59)	BQ (n 123)	p
Broncorrea diaria en fase estable (ml)	(m ± DE)	21,1 ± 25,1	21,3 ± 20,8	21,0 ± 27,2	NS
Colonización por <i>S. Aureus</i>	n (%)	81 (44,5)	47 (79,7)	34 (27,6)	<0,001
Colonización por <i>H. influenzae</i>	n (%)	81 (44,5)	28 (47,5)	53 (43,1)	NS
Colonización por <i>P. aeruginosa</i>	n (%)	117 (64,3)	47 (79,7)	70 (56,9)	<0,01
ABPA	n (%)	11 (6,2)	8 (13,6)	1 (1,1)	<0,01
Hiperreactividad bronquial	n (%)	165 (90,5)	55 (93,1)	109 (88,9)	NS
Agudizaciones totales en el año previo	(m ± DE)	2,0 ± 1,6	2,3 ± 1,8	1,8 ± 1,4	<0,05
	n (%)	150 (82,4)	51 (86,2)	98 (80)	<0,05
Agudizaciones leves -moderadas en el año previo	(m ± DE)	1,8 ± 1,5	1,9 ± 1,6	1,7 ± 1,4	NS
	n (%)	145 (79,9)	50 (84,5)	95 (76,9)	NS
Agudizaciones graves en el año previo	(m ± DE)	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,8	0,2 ± 0,5	<0,001
	n (%)	26 (17,3)	16 (27,6)	13 (10,9)	<0,05
Azitromicina	n (%)	79 (43,4)	39 (66,1)	40 (32,5)	<0,001

m ± DE: media ± desviación estándar.

p: diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ. NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias. ABPA: Aspergilosis broncopulmonar.

Tabla 18.b. Características funcionales respiratorias.

		Grupo total (n 182)	FQ (n 59)	BQ (n 123)	p
FEV1 (ml)	(m ± DE)	2091,7 ± 913,9	2091,6 ± 956,4	2091,8 ± 897,3	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	68,7 ± 24,0	63,3 ± 25,6	71,0 ± 23,0	NS (0,057)
FVC (ml)	(m ± DE)	2953,1 ± 1079,8	3091,9 ± 1164,3	2887,7 ± 1036,1	NS
FVC (%)	(m ± DE)	75,1 ± 20,0	75,3 ± 22,0	75,0 ± 19,1	NS
FEV1/FVC	(m ± DE)	69,4 ± 13,9	66,7 ± 12	70,9 ± 11,1	NS (0,068)
FEV 1 % <40%	n (%)	27 (14,8)	14 (23,2)	13 (10,8)	NS
40% <FEV1 % <80%	n (%)	87 (47,7)	28 (48,2)	59 (47,5)	
FEV1% > 80%	n (%)	68 (37,5)	17 (28,6)	51 (41,7)	
FEV 1 % <50%	n (%)	46 (25,4)	18 (30,4)	28 (23,1)	NS
FEV 1 % ≥50%	n (%)	136 (74,6)	41 (69,6)	95 (76,9)	

m ± DE: media ± desviación estándar.

p: diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ. NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias

2.2.- SITUACIÓN METABÓLICA-NUTRICIONAL

2.2.1.- SITUACIÓN METABÓLICA

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado fueron más frecuentes en el grupo de FQ: 46,6% (27) de los pacientes, mientras que en el grupo de BQ estaba presente en el 13,2% (16) de los casos ($p < 0,001$) (tabla 14). Dentro del grupo de sujetos con FQ, 27 presentaron alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado (21 diabetes relacionada con la FQ). 15 pacientes (55,6%) se encontraban en tratamiento con insulina y 1 (3,7%) con insulina y antidiabéticos orales. En el grupo de los BQ había 13 pacientes con diabetes, 5 (4,1%) presentaban tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs) y sólo 1 de los 3 que presentaban intolerancia hidrocarbonada tenía tratamiento con ADOs. En la tabla 37 a y b, se detallan los datos analíticos relacionados con el metabolismo hidrocarbonado.

En relación a la densidad mineral ósea no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con osteopenia u

Resultados

osteoporosis según la clasificación de la OMS. Los pacientes varones con FQ presentaron una DMO (densidad mineral ósea) significativamente inferior que los pacientes con BQ. También encontramos significación estadística al comparar el Z-score.

En los pacientes con FQ, no hubo diferencias significativas al segmentar por sexo en la prevalencia de osteopenia/osteoporosis, aunque se evidenció una tendencia a presentar inferior DMO, T-score y Z-score en varones. En el grupo de pacientes con BQ, la prevalencia de osteopenia/osteoporosis fue ligeramente superior en mujeres – osteopenia 19 (25,3%) y osteoporosis 14 (18,7%)- que en varones –osteopenia 10 (27,8%) y osteoporosis 1 (2,8%), aunque no alcanzo la significación estadística ($p = 0,07$). Además, en el grupo de BQ, la prevalencia tanto de osteopenia como de osteoporosis fueron más frecuentes conforme aumentaba la edad: edad inferior a 45 años –osteopenia 12 (24,5%) y osteoporosis 1 (2%)-, grupo de edad 45-65 años – osteopenia 13 (32,5%) y osteoporosis 7 (17,5%)- y en los pacientes mayores de 65 años –osteopenia 4 (18,2%) y osteoporosis 7 (31,8%). El 11,9% (7) de los pacientes con FQ se encontraban en tratamiento con bifosfonatos (BP), frente al 4,1% (5) de los BQ ($p < 0,05$). El tiempo medio de tratamiento con bifosfonatos fue de $3,3 \pm 1,9$ años, siendo de $4,4 \pm 1,6$ años para los sujetos con FQ y de $1,7 \pm 1,0$ para los BQ ($p < 0,01$). En la tabla 20, se comparan los criterios de la OMS y del consenso de FQ para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo óseo.

Tabla 19. Estado óseo. Tratamiento.

Metabolismo óseo		Grupo total	FQ	BQ	p
DMO	(m ± DE)	1,107 ± 0,228	1,090 ± 0,2330	1,116 ± 0,2255	NS
Varones			1,089 ± 0,259	1,226 ± 0,187	<0,05
Mujeres			1,091 ± 0,216	1,060 ± 0,224	NS
T-score	(m ± DE)	-0,604 ± 1,559	-0,532 ± 1,295	-0,691 ± 1,672	NS
Varones			-0,712 ± 1,401	-0,576 ± 1,601	NS
Mujeres			-0,391 ± 1,214	-0,990 ± 1,631	NS
Z-score	(m ± DE)	-0,219 ± 1,291	-0,502 ± 1,185	-0,076 ± 1,323	<0,05
Varones			-0,591 ± 1,335	-0,003 ± 1,606	NS
Mujeres			-0,438 ± 1,083	-0,113 ± 1,169	NS
DMO normal	n (%)	114 (62,4)	39 (66,1)	67 (54,5)	NS
Osteopenia	n (%)	47 (25,8)	15 (25,4)	29 (23,6)	
Osteoporosis	n (%)	21 (11,8)	5 (8,5)	15 (12,2)	
Tratamiento antirresortivo (BP)	n (%)	12 (6,6)	7 (11,9)	5 (4,1)	<0,05
DMO normal	n (%)	1 (1)	1 (2,6)	0 (0)	
Osteopenia	n (%)	4 (9,1)	3 (20)	1 (25)	
Osteoporosis	n (%)	7 (36,8)	3 (60)	4 (75)	

FQ: fibrosis quística. BQ: Bronquiectasias. DMO: Densidad mineral ósea. BP: Bifosfonatos.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

Tabla 20. Estado óseo en los pacientes con FQ según criterios de la OMS y consenso de FQ.

Metabolismo óseo		FQ
CRITERIOS DE LA OMS		
DMO normal	n (%)	39 (66,1)
Osteopenia	n (%)	15 (25,4)
Osteoporosis	n (%)	5 (8,5)
CONSENSO FQ		
DMO normal	n (%)	39 (66,1)
Osteopenia	n (%)	10 (16,95)
Osteoporosis	n (%)	10 (16,95)

FQ: fibrosis quística. DMO: Densidad mineral ósea

Resultados

2.2.2. SITUACIÓN NUTRICIONAL

a.- Composición corporal por antropometría

Obtuvimos datos de 58 pacientes con FQ y 109 con BQ.

Encontramos diferencias significativas entre grupos para el peso y el IMC ($p<0,01$) y en el resto de los datos antropométricos (FQ vs BQ), a excepción de la talla y el índice de masa magra. Los resultados se muestran en la tabla 21.

No hubo diferencias significativas al comparar el índice de masa magra estimado mediante plicometría entre grupos ni tampoco al separar por sexo (ver tabla 22). Observamos diferencias significativas en todos los parámetros evaluados de composición corporal salvo en la masa magra –expresada en kg-, (tabla 21 y se detalla por sexos en la tabla 22 y figura 10). Al comparar el porcentaje de desnutrición en función del índice de masa magra según criterios de la ESPEN y *Schols et al* (169) no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos (ver tabla 23).

En los controles estudiados, el peso medio fue de $66,5 \pm 12,4$, con una talla de $165,6 \pm 8,4$ y el IMC de $24,3 \pm 3,9$. Encontramos diferencias significativas al comparar con el grupo de FQ en cuanto al peso ($p<0,01$) e IMC ($p<0,05$).

Tabla 21. Datos antropométricos

	Grupo total (n %) (m $\pm$ DE)	FQ (n 58)	BQ (n 109)	p
Peso (kg)	$63,2 \pm 14,8$	$57,8 \pm 12,6$	$65,8 \pm 15,1$	<0,01
Talla (cm)	$162,2 \pm 8,8$	$161,7 \pm 8,5$	$162,4 \pm 9,1$	NS
IMC (kg/m²)	$23,9 \pm 4,6$	$22,0 \pm 3,6$	$24,8 \pm 4,7$	<0,001
FQ <18,5 kg/m² o BQ <20 kg/m²		8 (13,8)	17 (15,6)	NS
FQ $\geq$18,5 kg/m² o BQ $\geq$20 kg/m²		50 (86,2)	92 (84,4)	
Pliegue tricipital				
percentil	$32,8 \pm 29,0$	$24,6 \pm 25,8$	$37,1 \pm 29,7$	<0,01
mm	$15,5 \pm 7,1$	$13,1 \pm 6,6$	$16,7 \pm 7,1$	<0,01
Pliegue subescapular				
percentil	$31,5 \pm 26,0$	$23,4 \pm 19,8$	$36,8 \pm 29,2$	<0,01
mm	$17,0 \pm 7,9$	$14,0 \pm 7,0$	$18,9 \pm 7,9$	<0,001
Pliegue bicipital				
percentil	$45,5 \pm 31,2$	$33,6 \pm 28,4$	$52,3 \pm 30,9$	<0,001
mm	$9,7 \pm 5,9$	$7,3 \pm 4,6$	$11,0 \pm 6,2$	<0,001

	Grupo total (n %) (m ±DE)	FQ (n 58)	BQ (n 109)	p
Perímetro braquial				
percentil	45,4 ± 33,2	32,6 ± 31,9	52,6 ± 31,8	<0,001
mm	26,4 ± 4,0	24,8 ± 3,7	27,2 ± 3,9	<0,001
Perímetro muscular del brazo				
percentil	59,8 ± 30,8	51,1 ± 32,9	65,1 ± 28,3	<0,01
mm	21,5 ± 3,4	20,7 ± 3,5	21,9 ± 3,3	<0,05
Masa grasa(kg)	18,4 ± 8,1	14,2 ± 6,7	20,6 ± 8,0	<0,001
Masa magra (kg)	44,8 ± 10,1	43,7 ± 9,5	45,4 ± 10,4	NS
Masa grasa (%)	28,5 ± 8,7	24,2 ± 8,4	30,8 ± 8,0	<0,001
Masa magra (%)	71,5 ± 8,7	75,8 ± 8,4	69,2 ± 8,0	<0,001
Índice de masa magra kg/talla ²	16,8 ± 2,5	16,5 ± 2,3	16,9 ± 2,6	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación FQ vs BQ

IMC: índice de masa corporal.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: Diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

Tabla 22. Composición corporal por antropometría en función del sexo

	FQ Varones (n 24) Mujeres (n 34) (m ± DE)	BQ Varones (n 37) Mujeres (n 72) (m ± DE)	p
Masa grasa (kg)			
Varones	12,0 ± 6,3	20,0 ± 7,9	<0,001
Mujeres	15,8 ± 6,6	20,9 ± 8,0	<0,01
Masa magra (kg)			
Varones	52,3 ± 6,8	56,4 ± 7,0	<0,05
Mujeres	37,6 ± 5,5	39,7 ± 6,6	NS
Masa grasa (%)			
Varones	17,7 ± 6,8	25,4 ± 7,6	<0,001
Mujeres	28,7 ± 6,3	33,6 ± 6,7	<0,01
Masa magra (%)			
Varones	82,3 ± 6,8	74,6 ± 7,6	<0,001
Mujeres	71,3 ± 6,3	66,4 ± 6,7	<0,01
Índice de masa magra kg/talla²			
Varones	18,4 ± 1,8	19,1 ± 1,8	NS
Mujeres	15,2 ± 1,6	15,7 ± 2,2	NS

p: comparación FQ vs BQ. NS: sin diferencia estadísticamente significativa

Al segmentar por sexo, observamos que la desnutrición de masa magra, tanto por los criterios de la ESPEN como los criterios empleados por Schols, fue superior en mujeres que en varones, con significación estadística, pero no así al emplear el percentil 5 de la población española (en mujeres 14,4); no se vió modificado el índice de masa magra por la edad.

Resultados

Figura 10.a. Composición corporal según sexo por antropometría en FQ (expresado en porcentaje)

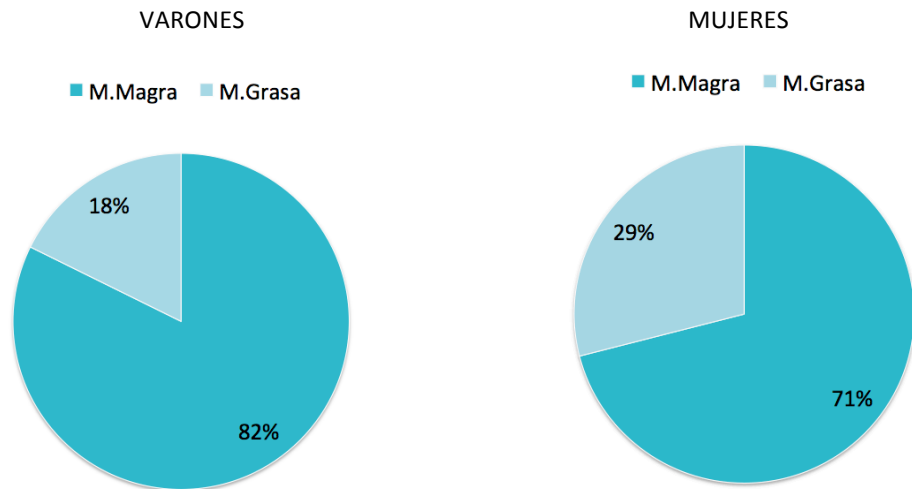


Figura 10.b. Composición corporal según sexo por antropometría en BQ (expresado en porcentaje)

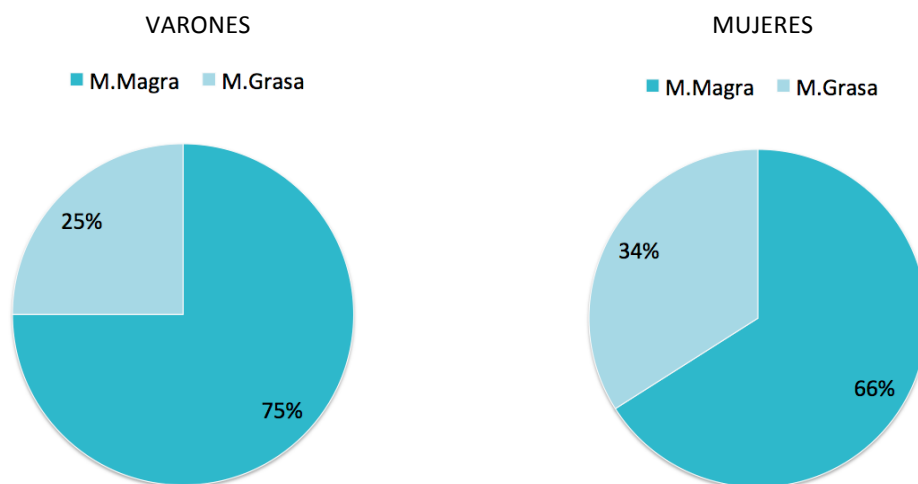


Tabla 23. Prevalencia de desnutrición en función del Índice de masa magra según clasificaciones ESPEN y Schols et al

	FQ	BQ	P
	Varones (n 24)	Varones (n 37)	
	Mujeres (n 34)	Mujeres (n 72)	
	(m ± DE)	(m ± DE)	
Índice de masa magra kg/talla ²			
según ESPEN n (%)			
Normonutrido (≥17/15)	32 (55,2)	75 (68,8)	NS
Mujeres	13 (38,2)	42 (58,3)	FQ <0,01
Varones	19 (79,2)	33 (89,2)	BQ <0,01

	FQ	BQ	p
	Varones (n 24)	Varones (n 37)	
	Mujeres (n 34)	Mujeres (n 72)	
	(m ± DE)	(m ± DE)	
Desnutrido (<17/15)	26 (44,8)	34 (31,2)	
Mujeres	21 (61,8)	30 (41,7)	
Varones	5 (20,8)	4 (10,8)	
Índice de masa magra kg/talla²			
según SCHOLS^{^^} n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	35 (60,3)	76 (69,7)	NS
Mujeres	13 (38,2)	42 (58,3)	FQ y BQ
Varones	22 (91,7)	34 (91,9)	<0,001
Desnutrido (<16/15)	23 (39,7)	33 (30,3)	
Mujeres	21 (61,8)	30 (41,7)	
Varones	2 (8,3)	3 (8,1)	
Índice de masa magra kg/talla²			
según percentil 5 de la población española ^{^^^} n (%)			
Normonutrido (≥17/14,4)	48 (82,3)	91 (84,9)	
Mujeres	29 (85,3)	58 (80,6)	NS
Varones	19 (79,2)	33 (89,2)	
Desnutrido (<17/14,4)	10 (17,7)	18 (15,1)	
Mujeres	5 (14,7)	14 (17,9)	NS
Varones	5 (20,8)	4 (10,8)	

NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

[^]Según criterios de ESPEN: límite para varones 17 y mujeres 15 kg/talla²

^{^^}Según criterio de Schols et al : límite para varones 16 y mujeres 15 kg/talla²

^{^^^}Según percentil 5 de la población española-datos de Pizarra: límite para varones 17 y para mujeres 14,4 kg/talla²

b.- Composición corporal por densitometría de Rayos X

Obtuvimos datos de 91 pacientes con BQ y 41 con FQ. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (FQ vs BQ) en los datos de composición corporal medidos por densitometría en el peso, masa grasa -expresada en kg-, masa grasa y magra –en porcentaje-. No hubo significación en el resto de variables medidas por densitometría. Los datos se recogen en las tablas 24, 25 y 26.

La densidad mineral ósea (DMO) corporal total media fue de 1,161 g/cm² sin observar diferencias entre grupos. Al comparar los grupos segmentados por sexos, encontramos significación estadística en la masa grasa –expresada en kg y en porcentaje- y la masa magra expresada en porcentaje en ambos géneros (Figura 11). En el caso de los varones, obtuvimos diferencias significativas al comparar la CMO (cantidad mineral ósea) de los sujetos con FQ y BQ. Al comparar la prevalencia de

Resultados

desnutrición en función del índice de masa magra según la ESPEN y las clasificación realizadas de Schols (169) et al no encontramos diferencias entre grupos (ver tabla 26).

Tabla 24. Composición corporal medida por densitometría

	Grupo total (n 132) (m ± DE)	FQ (n 41) (m ± DE)	BQ (n 91) (m ± DE)	p
Peso (kg)	63,5 ± 14,0	58,7 ± 13,2	65,7 ± 13,9	<0,01
Masa grasa(kg)	21,0 ± 9,7	15,9 ± 8,5	23,3 ± 9,3	<0,001
Masa magra (kg)	42,5 ± 9,3	42,8 ± 9,4	42,3 ± 9,2	NS
Masa grasa (%)	32,3 ± 10,5	26,3 ± 10,7	35,0 ± 9,3	<0,001
Masa magra (%)	67,7 ± 10,5	73,7 ± 10,7	65,0 ± 9,3	<0,001
CMO (g)	2383,3 ± 546,8	2317,2 ± 526,0	2413,7 ± 556,3	NS
DMO (g/cm²)	1,116 ± 0,192	1,097 ± 0,216	1,127 ± 0,178	NS
Índice de masa magra kg/talla²	15,9 ± 2,4	16,3 ± 2,4	15,8 ± 2,3	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación FQ vs BQ

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

CMO: concentración mineral ósea. DMO: densidad mineral ósea.

Tabla 25.- Composición corporal mediante densitometría por sexo

	FQ Varones (n 19) Mujeres (n 22) (m ± DE)	BQ Varones (n 29) Mujeres (n 62) (m ± DE)	P
Masa grasa(kg)			
Varones	15,1 ± 9,9	22,1 ± 9,1	<0,05
Mujeres	16,5 ± 7,4	23,9 ± 9,3	<0,05
Masa magra (kg)			
Varones	50,8 ± 6,3	53,8 ± 5,3	NS
Mujeres	35,9 ± 5,3	37,0 ± 4,8	NS
Masa grasa (%)			
Varones	21,4 ± 10,9	28,3 ± 9,0	<0,05
Mujeres	30,6 ± 8,5	38,1 ± 7,8	<0,001
Masa magra (%)			
Varones	78,6 ± 10,9	71,7 ± 9,0	<0,05
Mujeres	69,4 ± 8,5	61,9 ± 7,8	<0,001
CMO (g)			
Varones	2687,0 ± 513,5	2993,7 ± 468,0	<0,05
Mujeres	1997,9 ± 265,5	2147,5 ± 355,5	NS
DMO (g/cm²)			
Varones	1,134 ± 0,243	1,221 ± 0,150	NS
Mujeres	1,070 ± 0,194	1,079 ± 0,173	NS
Índice de masa magra kg/talla²			
Varones	18,1 ± 1,9	18,2 ± 1,7	NS
Mujeres	14,6 ± 1,5	14,7 ± 1,6	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación FQ vs BQ NS: sin diferencia estadísticamente significativa

Figura 11.a. Composición corporal según sexo por densitometría en FQ (expresado en porcentaje)

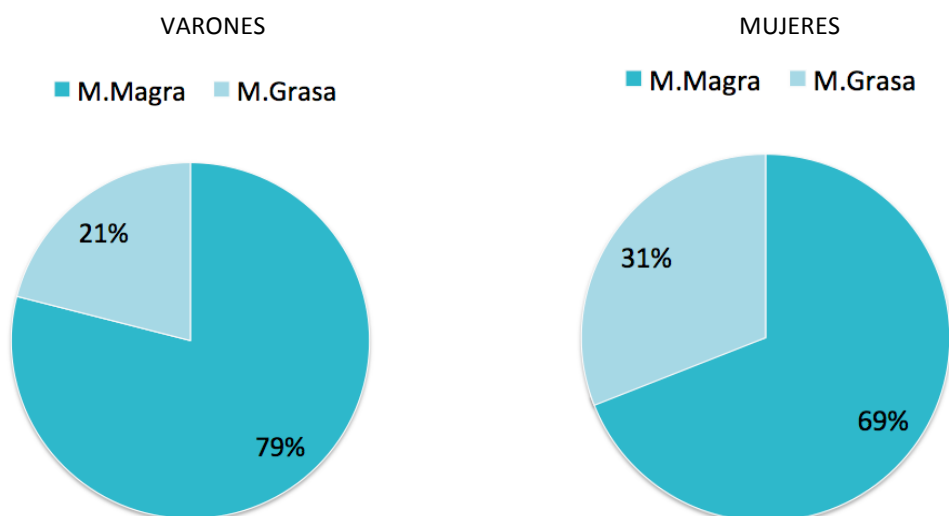
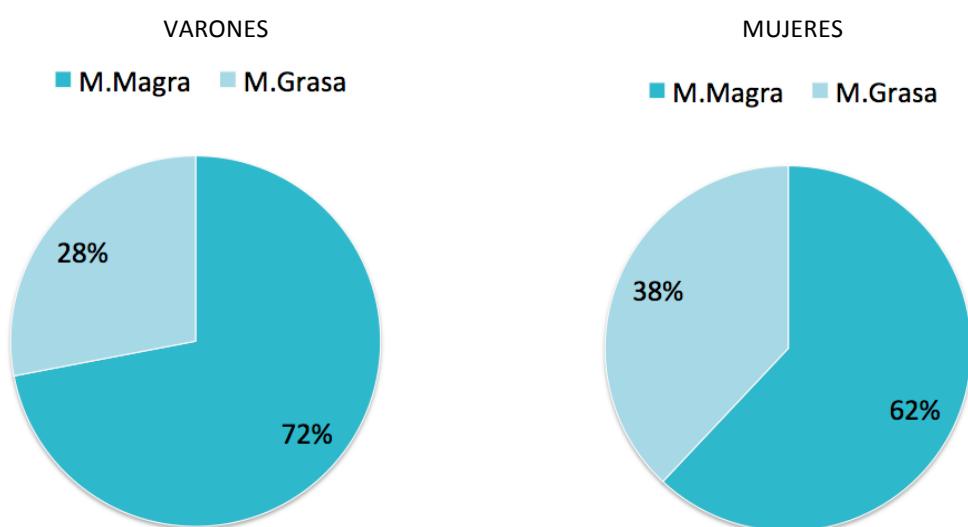


Figura 11.b. Composición corporal según sexo por densitometría en BQ (expresado en porcentaje)



Además para la densitometría hemos considerando también el percentil 5 de la población española. Al igual que en el caso de la antropometría, al segmentar por sexo, observamos que la desnutrición de masa magra, tanto por los criterios de la ESPEN como los criterios empleados por Schols, como por percentil 5 de la población española: fue superior en mujeres que en varones, con significación estadística al emplear los criterios de la ESPEN (tanto en FQ - $p < 0,05$ - como en BQ - $p < 0,001$ -) y Schols (en FQ con $p < 0,01$ y en BQ $p < 0,001$), pero no al emplear el percentil 5 de la

Resultados

población española. No se objetivaron modificaciones al segmentar por grupos de edad.

Tabla 26. Índice de masa magra según clasificaciones de la ESPEN y Schols et al

	FQ	BQ
	Varones (n 19)	Varones (n 29)
	Mujeres (n 22)	Mujeres (n 62)
	(m ± DE)	(m ± DE)
Índice de masa magra kg/talla²		
según ESPEN[^] n (%)		
Normonutrido (≥17/15)	19 (51,4)	39 (43,8)
Mujeres	6 (31,6)	19 (31,1)
Varones	13 (72,2)	20 (71,4)
Desnutrido (<17/15)	18 (48,9)	50 (56,2)
Mujeres	13 (68,4)	42 (68,9)
Varones	5 (27,8)	8 (28,6)
Índice de masa magra kg/talla²		
según SCHOLS^{^^} n (%)		
Normonutrido (≥16/15)	21 (56,8)	45 (50,6)
Mujeres	6 (31,6)	19 (31,1)
Varones	15 (83,3)	26 (92,9)
Desnutrido (<16/15)	16 (43,2)	44 (49,4)
Mujeres	13 (68,4)	42 (68,9)
Varones	3 (16,7)	2 (7,1)
Índice de masa magra kg/talla²		
según percentil 5 de la		
población española ^{^^^} n (%)		
Normonutrido (≥17/14,4)	23 (62,4)	51 (61,1)
Mujeres	10 (52,6)	31 (50,8)
Varones	13 (72,2)	20 (71,4)
Desnutrido (<17/14,4)	14 (37,6)	38 (38,9)
Mujeres	9 (47,4)	30 (49,2)
Varones	5 (27,8)	8 (28,6)

NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

[^]Según ESPEN: límite para varones 17 y mujeres 15

^{^^}Según SCHOLS: límite para varones 16 y mujeres 15

^{^^^}Según percentil 5 de la población española-datos de Pizarra: límite para varones 17 y para mujeres 14,4

c.- Impedanciometría multifrecuencia

Obtuvimos datos de pacientes 27 con FQ y 41 sujetos con BQ.

Los principales datos de composición corporal medidos por impedanciometría se recogen en la tabla 27. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las variables: masa grasa expresada en kg y en porcentaje- y masa magra –en porcentaje-. El ángulo de fase (321) medio fue de 5,4 sin diferencias

entre grupos . Al comparar por sexos, encontramos significación estadística en la masa grasa –expresada en kg y porcentaje-, a excepción de la expresada en porcentaje para los varones (Tabla 28 y Figura 12). Para la masa magra –en porcentaje y en kg- obtuvimos significación estadística en mujeres, salvo para la expresada en kg. Evidenciamos diferencias significativas para el índice de masa magra en varones. Al comparar el índice de masa magra según la ESPEN y las clasificaciones realizadas por *Schols et al* (169) no encontramos significación estadística (ver tabla 29).

Tabla 27. Composición corporal medida por impedanciometría

	Grupo total (n) (m ± DE)	FQ (n 27)	BQ (n 41)	p
Peso (kg)	63,2 ± 14,8	57,8 ± 12,6	65,8 ± 15,1	<0,01
Masa grasa(kg)	17,6 ± 9,7	13,0 ± 7,1	20,6 ± 10,0	<0,01
Masa magra (kg)	46,0 ± 10,6	43,7 ± 10,2	47,6 ± 10,7	NS
Masa grasa (%)	26,9 ± 8,9	23,3 ± 9,2	29,3 ± 7,9	<0,01
Masa magra (%)	73,5 ± 8,5	77,7 ± 7,7	70,7 ± 7,9	<0,01
Índice de masa magra kg/talla²	17,2 ± 2,6	16,5 ± 2,2	17,6 ± 2,7	NS
Ángulo de fase	5,4 ± 0,8	5,4 ± 0,8	5,4 ± 0,8	NS

m ± DE: media ± desviación estándar.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

Tabla 28.- Composición corporal por impedanciometría por sexos

		FQ Varones n= 11 Mujeres n= 16	BQ Varones n= 16 Mujeres n= 25	p
Masa grasa (kg)	(m ± DE)			
Varones		12,6 ± 7,2	20,4 ± 7,0	<0,05
Mujeres		13,3 ± 7,3	20,8 ± 11,6	<0,05
Masa magra (kg)	(m ± DE)			
Varones		53,4 ± 7,3	58,7 ± 5,1	<0,05
Mujeres		37,1 ± 5,4	40,5 ± 6,5	
Masa grasa (%)	(m ± DE)			
Varones		20,4 ± 11,8	28,4 ± 6,4	NS
Mujeres		25,3 ± 6,5	32,3 ± 7,4	<0,05
Masa magra (%)	(m ± DE)			
Varones		78,6 ± 10,9	71,6 ± 9,0	<0,05
Mujeres		74,7 ± 6,5	67,7 ± 6,4	<0,05
Índice de masa magra kg/talla²	(m ± DE)			
Varones		18,1 ± 1,9	18,2 ± 1,7	NS
Mujeres		15,3 ± 1,5	16,1 ± 2,0	NS

Resultados

		FQ	BQ	p
		Varones n= 11	Varones n= 16	
		Mujeres n= 16	Mujeres n= 25	
Ángulo de fase	(m ± DE)			
Varones		6,0 ± 1,0	6,0 ± 0,8	NS
Mujeres		5,1 ± 0,5	5,1 ± 0,7	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación FQ vs BQ. NS: sin diferencia estadísticamente significativa

Figura 12.a. Composición corporal según sexo por impedanciometría en FQ (expresado en porcentaje)

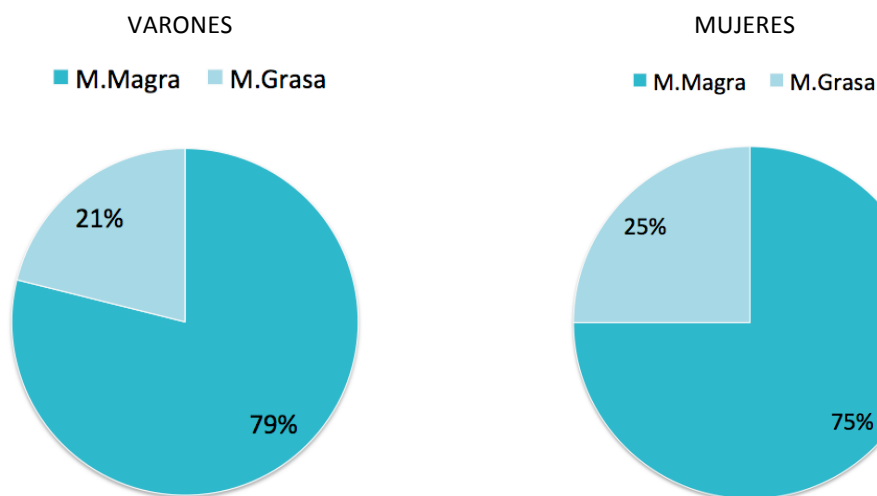
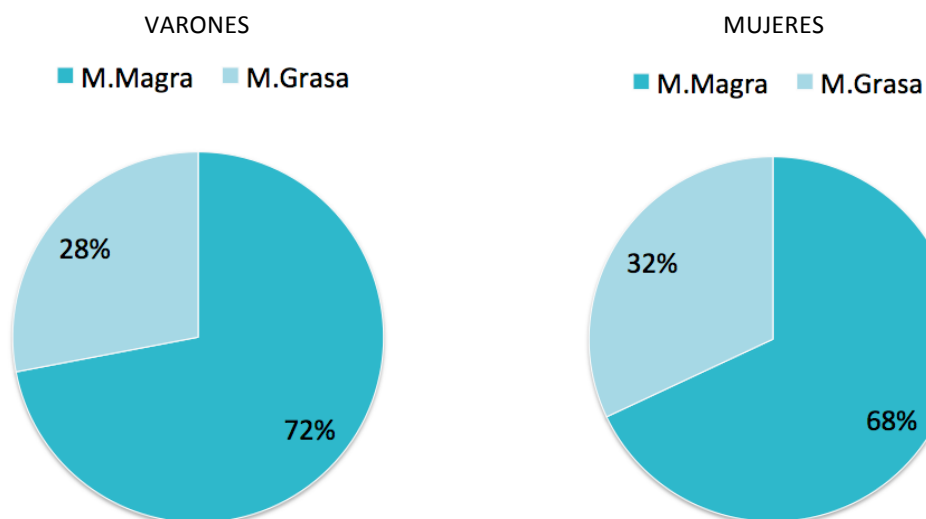


Figura 12.b. Composición corporal según sexo por impedanciometría en BQ (expresado en porcentaje)



En el caso de la impedanciometría, al segmentar por sexos, no encontramos significación estadística en el índice de masa magra, salvo en el caso de los sujetos con FQ con los criterios empleados por *Schols*, encontrando una mayor desnutrición de masa magra en mujeres con respecto a varones ($p < 0,05$). Al igual que en la antropometría, el índice de masa magra no se vió modificado por la edad.

Tabla 29. Índice de masa magra según clasificaciones ESPEN y Schols et al

	FQ	BQ
Índice de masa magra kg/talla²		
según ESPEN[^] n (%)		
Normonutrido ($\geq 17/15$)	17 (63)	33 (80,5)
Mujeres	8 (47,1)	18 (72)
Varones	9 (80)	15 (93,8)
Desnutrido ($< 17/15$)	10 (37)	8 (19,5)
Mujeres	8 (80)	7 (28)
Varones	2 (0)	1 (6,3)
Índice de masa magra kg/talla²		
según SCHOLS^{^^} n (%)		
Normonutrido ($\geq 16/15$)	18 (66,7)	33 (80,5)
Mujeres	8 (44,4)	18 (72)
Varones	10 (55,6)	15 (93,8)
Desnutrido ($< 16/15$)	9 (33,3)	8 (19,5)
Mujeres	8 (88,9)	7 (28,0)
Varones	1 (11,1)	1 (6,3)
Índice de masa magra kg/talla²		
según percentil 5 de la población española ^{^^^} n (%)		
Normonutrido ($\geq 17/14,4$)	23 (83,8)	37 (89,5)
Mujeres	14 (87,5)	22 (88)
Varones	9 (80)	15 (93,8)
Desnutrido ($< 17/14,4$)	4 (16,2)	4 (9,5)
Mujeres	2 (12,5)	3 (12)
Varones	2 (20)	1 (6,3)

NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

[^]Según ESPEN: límite para varones 17 y mujeres 15

^{^^}Según SCHOLS: límite para varones 16 y mujeres 15

^{^^^}Según percentil 5 de la población española-datos de Pizarra: límite para varones 17 y para mujeres 14,4

Además, hemos determinado por las diferentes técnicas de composición corporal: antropometría, densitometría e Impedanciometría, la prevalencia de desnutrición de masa magra en pacientes según IMC. En la tabla 30 a, podemos observar los datos del grupo total, en la 30 b los datos correspondientes a la población de FQ y en la 30 c de BQ.

Resultados

Tabla 30 a. Prevalencia de desnutrición de masa magra según IMC en el grupo total

	IMC $\leq$ 18,5	IMC 18,5-30	IMC $\geq$ 30
GRUPO TOTAL			
Antropometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido ($\geq 16/15$)	2 (11,1)	93 (69,9)	16 (100)
Desnutrido ($< 16/15$)	16 (88,9)	40 (30,1)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%)^			
Normonutrido ($\geq 17/15$)	0 (0)	91 (68,4)	16 (100)
Desnutrido ($< 17/15$)	18 (100)	42 (31,6)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido ($\geq 17/14,4$)	2 (11,1)	121 (91)	16 (100)
Desnutrido ($< 17/14,4$)	16 (88,9)	12 (9)	0 (0)
Densitometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido ($\geq 16/15$)	1 (14,3)	53 (50)	12 (92,3)
Desnutrido ($< 16/15$)	6 (85,7)	53 (50)	1 (7,7)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido ($\geq 17/15$)	0 (0)	46 (43,4)	12 (92,3)
Desnutrido ($< 17/15$)	7 (100)	60 (56,6)	1 (7,7)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido ($\geq 17/14,4$)	0 (0)	62 (58,5)	12 (92,3)
Desnutrido ($< 17/14,4$)	7 (100)	44 (41,5)	1 (7,7)
Impedanciometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido ($\geq 16/15$)	0 (0)	43 (81,1)	8 (100)
Desnutrido ($< 16/15$)	7 (100)	10 (18,9)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido ($\geq 17/15$)	0 (0)	42 (79,2)	8 (100)
Desnutrido ($< 17/15$)	7 (100)	11 (20,8)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido ($\geq 17/14,4$)	3 (42,9)	49 (92,5)	8 (100)
Desnutrido ($< 17/14,4$)	4 (57,1)	4 (7,5)	0 (0)

NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

^Según ESPEN: límite para varones 17 y mujeres 15

^^Según SCHOLS: límite para varones 16 y mujeres 15

^^^Según percentil 5 de la población española-datos de Pizarra: límite para varones 17 y para mujeres 14,4

Tabla 30 b. Prevalencia de desnutrición de masa magra según IMC en FQ

	IMC ≤ 18,5	IMC 18,5-30	IMC ≥ 30
FIBROSIS QUÍSTICA			
Antropometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	2 (25)	30 (63,8)	3 (100)
Desnutrido (<16/15)	6 (75)	17 (36,2)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^^			
Normonutrido (≥17/15)	0 (0)	29 (61,7)	3 (100)
Desnutrido (<17/15)	8 (100)	18 (38,3)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido (≥17/14,4)	2 (25)	43 (91,5)	3 (100)
Desnutrido (<17/14,4)	6 (75)	4 (8,5)	0 (0)
Densitometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	0 (0)	20 (58,8)	1 (100)
Desnutrido (<16/15)	2 (100)	14 (41,2)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido (≥17/15)	0 (0)	18 (52,9)	1 (100)
Desnutrido (<17/15)	2 (100)	16 (47,1)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido (≥17/14,4)	0 (0)	22 (64,7)	1 (100)
Desnutrido (<17/14,4)	2 (100)	12 (35,3)	0 (0)
Impedanciometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	0 (0)	17 (77,3)	1 (100)
Desnutrido (<16/15)	4 (100)	5 (22,7)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido (≥17/15)	0 (0)	16 (72,7)	1 (100)
Desnutrido (<17/15)	4 (100)	6 (27,3)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido (≥17/14,4)	3 (75)	19 (86,4)	1 (100)
Desnutrido (<17/14,4)	1 (25)	3 (13,6)	0 (0)

NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

^Según ESPEN: límite para varones 17 y mujeres 15

^^Según SCHOLS: límite para varones 16 y mujeres 15

^^^Según percentil 5 de la población española-datos de Pizarra: límite para varones 17 y para mujeres 14,4

Resultados

Tabla 30 c. Prevalencia de desnutrición de masa magra según IMC en BQ

	IMC ≤ 18,5	IMC 18,5-30	IMC ≥ 30
BRONQUIECTASIAS			
Antropometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	0 (0)	63 (73,3)	13 (100)
Desnutrido (<16/15)	10 (100)	23 (26,7)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido (≥17/15)	0 (0)	62 (72,1)	13 (100)
Desnutrido (<17/15)	10 (100)	24 (27,9)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido (≥17/14,4)	0 (0)	78 (90,7)	13 (0)
Desnutrido (<17/14,4)	10 (100)	8 (9,3)	0 (0)
Densitometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	1 (20)	33 (45,8)	11 (91,7)
Desnutrido (<16/15)	4 (80)	39 (54,2)	1 (8,3)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido (≥17/15)	0 (0)	28 (38,9)	11 (91,7)
Desnutrido (<17/15)	5 (100)	44 (61,1)	1 (8,3)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido (≥17/14,4)	0 (0)	40 (55,6)	11 (91,7)
Desnutrido (<17/14,4)	5 (100)	32 (44,4)	1 (8,3)
Impedanciometría			
Índice de masa magra kg/talla ² según Schols-n (%)			
Normonutrido (≥16/15)	0 (0)	26 (83,9)	7 (100)
Desnutrido (<16/15)	3 (100)	5 (16,1)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² según ESPEN n (%) ^			
Normonutrido (≥17/15)	0 (0)	26 (83,9)	7 (100)
Desnutrido (<17/15)	3 (100)	5 (16,1)	0 (0)
Índice de masa magra kg/talla ² p5 población española-n (%) - ^^			
Normonutrido (≥17/14,4)	0 (0)	30 (96,8)	7 (100)
Desnutrido (<17/14,4)	3 (100)	1 (3,2)	0 (0)

NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

^Según ESPEN: límite para varones 17 y mujeres 15

^^Según SCHOLS: límite para varones 16 y mujeres 15

^^^Según percentil 5 de la población española-datos de Pizarra: límite para varones 17 y para mujeres 14,4

d.- Fuerza muscular: dinamometría JAMAR

Los pacientes que realizaron medida de fuerza muscular –en nuestro estudio mediante dinamometría de miembros superiores- mano- (JAMAR)- no fueron diferentes con respecto a los que no la realizaron en cuanto al Bahlía, reagudizaciones tanto en cuanto totales, leves-moderadas como graves, broncorrea, FEV1, FVC, FEV1/FVC, test de la marcha, colonizaciones, insuficiencia pancreática exocrina, diabetes, afectación hepática, estado óseo (DMO, CMO y T-score), e índice de masa magra (por antropometría, impedanciometría o densitometría). Por consiguiente, podemos decir que los pacientes que realizaron medidas de fuerza muscular (dinamometría JAMAR) fueron representativos de la muestra.

Se recogieron resultados de 53 sujetos con FQ y 81 con BQ. Los resultados se muestran en la tabla 31. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los datos de dinamometría de mano. La dinamometría/kg de peso de masa magra según antropometría y densitometría fue significativamente diferente entre grupos. El porcentaje de pacientes con desnutrición en función de la dinamometría de mano (percentil 5 o 10) no fue diferente entre grupos.

Resultados

Tabla 31. Dinamometría de mano y porcentaje de desnutrición según percentil 5 y 10

		Grupo total (n 134)	FQ (n 53)	BQ (n 81)	p
Dinamometría máxima	(m ±DE)	29,4 ± 12,0	31,7 ± 11,6	27,8 ± 12,1	NS
Dinamometría máxima Varones	(m ±DE)		42,2 ± 7,7	39,3 ± 12,8	NS
Dinamometría máxima Mujeres	(m ±DE)		24,3 ± 7,2	21,8 ± 5,8	NS
Dinamometría media	(m ±DE)	27,8 ± 11,6	30,2 ± 11,3	26,3 ± 11,6	NS
Dinamometría media Varones	(m ±DE)		40,2 ± 8,1	37,9 ± 11,4	NS
Dinamometría media Mujeres	(m ±DE)		23,1 ± 7,0	20,6 ± 5,6	NS
Dinamometría ajustada por kg de masa magra por antropometría	(m ±DE)	0,62 ± 0,18	0,68 ± 0,16	0,58 ± 0,18	<0,01
Dinamometría ajustada por kg de masa magra por densitometría	(m ±DE)	0,65 ± 0,17	0,70 ± 0,16	0,62 ± 0,17	0,05
Dinamometría según percentiles					
Percentil 5	n (%)				NS
≥ 5			45 (84,9)	70 (86,4)	
< 5			8 (15,1)	11 (13,6)	
Percentil 10	n (%)				NS
≥ 10			42 (79,2)	66 (81,5)	
< 10			11 (20,8)	15 (18,5)	

m ± DE: media ± desviación estándar.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

e.- Encuesta dietética

En las tabla 32 y 33 se muestran los principales datos recogidos en la encuesta dietética. Se evidenciaron diferencias significativas en las calorías consumidas totales y expresadas por kg de peso al comparar los grupos de FQ y BQ y FQ y controles (mayor en FQ respecto al resto). No obtuvimos significación al comparar por calorías procedentes de la dieta según macronutrientes. Evidenciamos diferencias significativas en la comparación de FQ con BQ y FQ con controles en el aporte total y por kg de peso de carbohidratos, proteínas y lípidos. En la tabla 32 se muestran los datos.

Tabla 32. Datos de la encuesta dietética

	Grupo total (n) (m ± DE)	FQ (n 58) (m ± DE)	BQ (n 109) (m ± DE)	Controles (n 50) (m ± DE)	p
Kilocalorías totales consumidas	2194,1 ± 634,5	2663,4 ± 574,3	1966,3 ± 531,3	2027,9 ± 403,6	<0,001^{a,b}
Kilocalorías consumidas/kg de peso	35,7 ± 13,1	47,4 ± 11,7	30,0 ± 9,6	31,2 ± 8,0	<0,001^{a,b}
Calorías procedentes de carbohidratos(%)	43,3 ± 5,8	44,7 ± 5,3	42,6 ± 6,0	40,9 ± 4,4	NS
Calorías procedentes de proteínas (%)	16,1 ± 2,7	16,1 ± 2,4	16,1 ± 2,9	16,2 ± 2,7	NS
Calorías procedentes de lípidos (%)	39,7 ± 6,4	38,0 ± 8,4	40,6 ± 5,1	39,1 ± 5,4	NS
Hidratos de carbono/kg de peso	3,9 ± 1,6	5,3 ± 1,4	3,2 ± 1,2	3,2 ± 0,9	<0,001^{a,b}
Proteínas/kg de peso	1,4 ± 0,6	1,9 ± 0,6	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,3	<0,001^{a,b}
Lípidos/kg de peso	1,6 ± 0,6	2,1 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,4	<0,001^{a,b}
Carbohidratos(g)	238,5 ± 77,7	296,0 ± 65,9	210,6 ± 67,2	207,5 ± 44,6	<0,001^{a,b}
Proteínas (g)	88,4 ± 29,2	107,2 ± 27,6	79,2 ± 25,5	84,7 ± 17,8	<0,001^a <0,01^b
Lípidos (g)	97,5 ± 30,5	116,0 ± 30,3	88,5 ± 26,5	87,9 ± 20,4	<0,001^a <0,01^b

m ± DE: media ± desviación estándar.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

En los pacientes con FQ, hallamos que el porcentaje del gasto energético total calculado según fórmula de CFF (Cystic Fibrosis Foundation) fue de 98,3 ± 17,5 y el porcentaje del gasto energético total estimado para personas de similar edad y sexo según RDI fue de 113,3 ± 20,1. Para los sujetos con BQ el porcentaje del gasto energético total estimado para personas de similar edad y sexo según RDI fue de 86,9 ± 22,02.

Resultados

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de FQ y BQ y en FQ y controles en la distribución de los ácidos grasos de la dieta en los ácidos grasos saturados ($p<0,05$) y monoinsaturados ($p<0,01$), así como poliinsaturados totales y omega 6 ($p<0,05$) al comparar FQ con controles.

La puntuación media de la dieta mediterránea fue de 7,6, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (FQ y BQ). Encontramos diferencias en cuanto a la carga glucémica diaria ($p<0,001$) en los grupos FQ y BQ y FQ y controles. Aunque el índice glucémico diario fue inferior en el grupo de FQ, no se obtuvieron diferencias significativas (322).

Para las vitaminas liposolubles, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la ingesta de vitamina D y E al comparar FQ y controles (mayor en FQ). Para la vitamina E también pudimos observar diferencias al comparar FQ con BQ. No existieron diferencias entre grupos para la vitamina A y K. La ingesta de calcio, selenio y cobre presentó diferencias estadísticamente significativas entre los FQ y BQ y los FQ y controles (Tabla 33).

Tabla 33. Datos de la encuesta dietética (sin tener en cuenta suplementación)

	Grupo total (n 182) (m $\pm$ DE)	FQ (n 58) (m $\pm$ DE)	BQ (n 109) (m $\pm$ DE)	Controles (n 50) (m $\pm$ DE)	p
% Ác. grasos saturados	30,5 $\pm$ 6,8	32,9 $\pm$ 7,6	29,4 $\pm$ 6,1	26,4 $\pm$ 4,4	<0,05 ^a <0,01 ^b
% Ác grasos monoinsaturados	53,6 $\pm$ 8,0	50,3 $\pm$ 8,1	55,2 $\pm$ 7,6	61,0 $\pm$ 4,6	<0,01 ^a <0,001 ^b
% Ác. grasos poliinsaturados	15,8 $\pm$ 6,1	16,8 $\pm$ 6,9	15,4 $\pm$ 6,0	12,6 $\pm$ 2,8	<0,05 ^b
ω 3 dieta (g)	1,4 $\pm$ 1,3	1,5 $\pm$ 1,1	1,3 $\pm$ 1,3	1,1 $\pm$ 0,5	NS
ω 6 dieta (g)	9,3 $\pm$ 4,7	10,6 $\pm$ 4,5	8,6 $\pm$ 4,7	6,6 $\pm$ 2,5	<0,05 ^b
ω 6 dieta/ ω 3 dieta(%)	8,0 $\pm$ 3,8	8,2 $\pm$ 4,2	7,9 $\pm$ 3,3	6,7 $\pm$ 2,8	NS
Colesterol (mg)	295,0 $\pm$ 125,1	318,5 $\pm$ 106,6	283,5 $\pm$ 132,4	264,7 $\pm$ 110,3	NS
EPA dieta (g)	0,13 $\pm$ 0,19	0,12 $\pm$ 0,20	0,14 $\pm$ 0,18	0,11 $\pm$ 0,14	NS
DHA dieta (g)	0,23 $\pm$ 0,32	0,18 $\pm$ 0,34	0,25 $\pm$ 0,31	0,24 $\pm$ 0,32	NS
Alcohol (g)	1,57 $\pm$ 4,07	0,85 $\pm$ 3,07	1,92 $\pm$ 4,45	9,6 $\pm$ 15,03	<0,001 ^b <0,001 ^c
Fibra (g)	17,8 $\pm$ 8,7	18,3 $\pm$ 9,1	17,5 $\pm$ 8,5	16,8 $\pm$ 4,7	NS
Carga glucémica diaria	126,9 $\pm$ 44,2	151,0 $\pm$ 37,2	114,3 $\pm$ 42,6	110,4 $\pm$ 34,9	<0,001 ^a <0,001 ^b
Índice glucémico diario	53,0 $\pm$ 6,9	51,0 $\pm$ 6,8	54,1 $\pm$ 6,8	53,7 $\pm$ 7,4	NS
Vitamina D (UI)	983,0 $\pm$ 1549,4	1187,1 $\pm$ 1670,5	884,0 $\pm$ 1489,8	562,0 $\pm$ 378,8	<0,05 ^b

	Grupo total (n 182) (m ± DE)	FQ (n 58) (m ± DE)	BQ (n 109) (m ± DE)	Controles (n 50) (m ± DE)	p
Vitamina A (UI)	1117,5 ± 632,7	1364,5 ± 778,0	1086,8 ± 531,8	1415,7 ± 673,1	NS
Vitamina E (mg)	13,6 ± 6,5	17,3 ± 8,1	11,7 ± 4,7	10,7 ± 3,7	<0,001^{a,b}
Vitamina K (mcg)	124,0 ± 130,5	138,8 ± 123,4	114,7 ± 134,7	163,6 ± 130,0	NS
Tiamina o vitamina B1 (mg)	1,9 ± 1,4	2,2 ± 0,9	1,7 ± 1,6	2,3 ± 1,5	NS
Piridoxina o vitamina B6 (mg)	2,2 ± 1,1	2,5 ± 0,9	2,1 ± 1,1	2,6 ± 0,9	NS
Vitamina B12 (mcg)	6,4 ± 4,3	8,5 ± 5,4	5,3 ± 3,2	5,2 ± 2,0	<0,001^a <0,01^b
Ac. ascórbico o vitamina C (mg)	139,2 ± 72,1	142,6 ± 79,5	137,6 ± 68,8	165,2 ± 75,5	NS
Calcio (mg)	890,6 ± 394,2	1117,8 ± 481,2	780,4 ± 289,1	822,6 ± 259,0	<0,001^a <0,05^b
Selenio (mcg)	79,2 ± 38,2	99,2 ± 43,4	69,5 ± 31,3	67,2 ± 20,0	<0,001^a <0,01^b
Cobre (mcg)	377,2 ± 491,6	619,0 ± 689,1	259,9 ± 301,8	291,5 ± 175,2	<0,001^a <0,05^b
Dieta Mediterránea	7,6 ± 2,2	7,3 ± 2,5	7,7 ± 2,0	8,4 ± 2,0	NS

m ± DE: media ± desviación estándar.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

ác: Ácidos. ω3: omega 3. ω6: omega 6

e.1.- Niveles totales de vitaminas liposolubles: incluyendo suplementación

En los sujetos con FQ, todos los pacientes que presentaron insuficiencia pancreática exocrina (IPE) tenían suplementación con vitamina A y D: la suplementación media de vitamina A fue de 5217,8 ± 3957,7 UI/día y de vitamina D fue 2725,5 ± 1625,2 UI/día. Todos los pacientes tenían suplementación de vitamina E (independientemente de si presentaban o no IPE), la dosis media fue 302,0 ± 134,4 mg/día. Los sujetos con IPE que recibían vitamina K tenían una dosis media de 797,5 ± 736,4 mcg/día.

Obtuvimos diferencias significativas al comparar la suplementación de vitaminas liposolubles A, D y K entre los sujetos con FQ y los BQ, siendo superior en los FQ -IPE: FQ 45 (76,3%) y BQ 2 (2,1)-. También encontramos diferencias en la suplementación con calcio, siendo superior en sujetos con FQ (Tabla 34).

Resultados

Tabla 34. Suplementación de vitaminas liposolubles y calcio

	FQ (n 59) (m ± DE)	BQ (n 123) (m ± DE)	p
Vitamina A (UI)	4354,2 ± 4031,2	163,4 ± 833,4	<0,001
Vitamina D (UI)	2346,0 ± 1757,1	1706,8 ± 1581,0	<0,001
Vitamina E (mg)	302,0 ± 134,4	21,3 ± 76,2	<0,001
Vitamina K (mcg)	802,6 ± 1427,0	70,2 ± 311,4	<0,001
Calcio (mg)	415,3 ± 501,3	304,9 ± 486,0	<0,01

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ

Encontramos diferencias significativas al comparar el aporte total de vitaminas liposolubles A, D y K –origen dietético y suplementación- entre los sujetos con FQ y los BQ (Tabla 35).

Tabla 35. Aporte total de vitaminas liposolubles y calcio: ingesta dietética y suplementación

	FQ (n 58) (m ± DE)	BQ (n 109) (m ± DE)	Controles (n 50) (m ± DE)	p
Vitamina A (UI)	6403,9 ± 4379,8	1270,6 ± 1013,2	1415,7 ± 673,1	<0,001^{a,b}
Vitamina D (UI)	3471, ± 2797,8	1706,8 ± 1581,0	978,0 ± 1124,9	<0,001^{a,b} <0,01^c
Vitamina E (mg)	267,3 ± 169,6	29,5 ± 67,3	10,7 ± 3,7	<0,001^{a,b}
Vitamina K (mcg)	1045,7 ± 1556,5	174,3 ± 308,1	163,6 ± 130,0	<0,001^{a,b}
Calcio (mg)	1481,4 ± 807,7	1140 ± 570,4	822,6 ± 259,0	<0,05^{a,b}

m ± DE: media ± desviación estándar.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

e.2.- Consumo de vitaminas en la encuesta dietética expresado como porcentaje de adecuación a las EAR y RDA

Hallamos diferencias significativas al comparar el porcentaje de pacientes que cumplían los requerimientos medios estimados (EAR) para vitamina D y E, no

observando diferencias para el resto de vitaminas liposolubles. Para el porcentaje de adecuación de los pacientes que cumplían el aporte dietético recomendado (RDA) ocurrió lo mismo, solamente se demostraron diferencias para la vitamina D y E (Tabla 36).

Tabla 36.- Porcentaje de inadecuación en función de las EAR, RDI (vitamina K) o RDA

	FQ (n 58) n (%)	BQ (n 109) n (%)	Controles (n 50) n (%)	p
EAR				
Vitamina A (UI)				NS
Normal	18 (30,3)	19 (17,6)	12 (25)	
Inferior	40 (69,7)	90 (82,4)	38 (75)	
Vitamina D (UI)				<0,05 ^b
Normal	30 (51,5)	30 (27,9)	10 (20)	
Inferior	28 (48,5)	79 (72,1)	40 (80)	
Vitamina E (mg)				<0,01 ^b
Normal	40 (69,7)	37 (33,8)	3 (6)	
Inferior	18 (30,3)	72 (63,2)	47 (94)	
RDA				
Vitamina A (UI)				NS
Normal	14 (24,2)	14 (13,2)	10 (20)	
Inferior	44 (75,8)	95 (86,8)	40 (80)	
Vitamina D (UI)				<0,01 ^b
Normal	25 (42,4)	30 (27,9)	0 (0)	
Inferior	33 (57,6)	79 (72,1)	100 (100)	
Vitamina E (mg)				<0,001 ^a
Normal	30 (51,5)	19 (17,6)	5 (10)	
Inferior	28 (48,5)	90 (82,4)	45 (90)	
Vitamina K (mcg)				NS
Normal	28 (47,8)	39 (35,6)	32 (64,7)	
Inferior	30 (52,2)	70 (64,4)	18 (35,3)	

m ± DE: media ± desviación estándar.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con Grupo total y control.

2.2.3.- DATOS ANALÍTICOS

a.- Datos analíticos generales

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de lípidos –colesterol total, HDL, LDL-, con niveles inferiores en el grupo de FQ al comparar con los sujetos con BQ y los controles. También observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de transaminasas, con cifras superiores en los FQ, sin

Resultados

encontrarse diferencias con los controles, aunque si entre BQ y controles. La VSG fue superior en FQ que en BQ y controles; los sujetos con BQ tuvieron cifras más elevadas de VSG que los controles.

Evidenciamos diferencias significativas en las cifras de hierro entre FQ y controles, con niveles inferiores en FQ. Los pacientes con BQ tuvieron cifras más bajas de albúmina que los controles, encontrando diferencias significativas. Estos datos se recogen en la tabla 37.

Tabla 37.- Datos analíticos generales

		Grupo total (n 182)	FQ (n 59)	BQ (n 123)	Controles (n 50)	P
Hemoglobina (g/dl)	(m ± DE)	13,6 ± 1,5	13,6 ± 1,8	13,6 ± 1,4	13,3 ± 0,8	NS
Linfocitos (x10⁹/l)	(m ± DE)	1,98 ± 0,76	2,1 ± 0,9	1,9 ± 0,7	1,8 ± 0,5	NS
Linfocitos (%)	(m ± DE)	27,9 ± 9,12	27,0 ± 9,5	28,3 ± 8,9	32,2 ± 7,5	NS
Colesterol (mg/dl)	(m ± DE)	171,9 ± 45,2	141,4 ± 33,6	186,2 ± 42,9	200,3 ± 35,6	<0,001 a,b
HDL-colesterol (mg/dl)	(m ± DE)	57,8 ± 18,4	50,5 ± 15,7	61,2 ± 18,6	63,9 ± 14,8	<0,01 ^{a,b}
LDL-colesterol (mg/dl)	(m ± DE)	97,7 ± 33,9	76,0 ± 35,3	103,8 ± 31,1	120,5 ± 30,0	<0,01 ^a <0,001 ^b
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)	95,0 ± 51,3	94,6 ± 40,7	95,2 ± 55,6	79,5 ± 40,9	NS
GOT (U/l)	(m ± DE)	21,4 ± 11,4	24,7 ± 16,4	19,8 ± 7,7	23,4 ± 11,9	<0,05 ^a
GPT (U/l)	(m ± DE)	22,8 ± 23,8	29,4 ± 37,0	19,6 ± 12,0	41,0 ± 21,3	<0,05 ^a <0,01 ^c
GGT (U/l)	(m ± DE)	27,7 ± 70,2	38,5 ± 120,4	22,8 ± 23,2	41,2 ± 69,5	NS
Fosfatasa alcalina (U/l)	(m ± DE)	85,3 ± 60,6	112,8 ± 91,8	72,4 ± 31,1	66,7 ± 19,8	<0,001 ^a <0,01 ^b
VSG (mm/h)	(m ± DE)	20,7 ± 19,8	23,8 ± 19,6	19,1 ± 19,9	5,8 ± 5,4	<0,01 ^{b,c}
Hierro (mcg/dl)	(m ± DE)	75,0 ± 32,6	70,4 ± 33,3	77,0 ± 32,2	91,8 ± 31,6	<0,05 ^b
Ferritina (mcg/l)	(m ± DE)	64,1 ± 111,3	63,8 ± 131,7	64,2 ± 101,3	74,9 ± 78,2	NS
Transferrina (mg/dl)	(m ± DE)	264,7 ± 42,8	266,6 ± 42,2	263,9 ± 43,2	265,6 ± 48,2	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,6 ± 0,6	7,6 ± 0,7	7,5 ± 0,5	7,3 ± 0,4	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,3	<0,05 ^c
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	23,6 ± 5,1	23,1 ± 6,4	23,8 ± 4,4	24,5 ± 4,4	NS
Ig G (mg/dl)	(m ± DE)	1265,4 ± 360,1	1413,5 ± 394,6	1194,0 ± 320,2	1069,7 ± 283,6	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

b.- Datos analíticos del metabolismo hidrocarbonado

Observamos diferencias significativas al comparar los niveles de glucosa basal y hemoglobina glicosilada –HbA1c- (más elevada) en los sujetos con FQ y BQ y controles. Obtuvimos diferencias significativas entre los grupos FQ y BQ respecto a la resistencia a la insulina (HOMAIR), pero no respecto al índice de secreción de insulina (HOMASEC).

Para la insulina, encontramos diferencias significativas entre FQ y BQ, aunque no al comparar con los controles. Respecto a los niveles de somatomedina C hallamos diferencias significativas al comparar FQ (más elevados) respecto a BQ y controles. Los datos se muestran en la tabla 38, considerándose solamente los pacientes que no tenían tratamiento con insulina.

Tabla 38.a.- Datos analíticos del metabolismo hidrocarbonado

		FQ (n 59)	BQ (n 123)	Controles (n 50)	P
Glucosa	(m ± DE)	107,7 ± 44,2	91,7 ± 31	93 ± 12,0	<0,05^a
HbA1c (%)	(m ± DE)	6,1 ± 1,4	5,6 ± 0,6	5,6 ± 0,4	<0,01^{a,b}
HOMAIR	(m ± DE)	1,41 ± 0,7	1,99 ± 1,0	1,77 ± 1,2	<0,05^a
HOMASEC	(m ± DE)	136,0 ± 110,8	166,2 ± 127,0	94,7 ± 41,9	NS
Insulina (U/ml)	(m ± DE)	6,3 ± 3,1	9,2 ± 4,6	7,5 ± 3,8	<0,01^a
Péptido C (ng/ml)	(m ± DE)	2,0 ± 1,2	2,3 ± 0,8	2,0 ± 0,7	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	225,2 ± 77,7	164,7 ± 72,4	168,5 ± 66,1	<0,001^a <0,01^b

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

*Estos datos corresponden a los pacientes que no tenían tratamiento con Insulina

Tabla 38.b.- Datos analíticos del metabolismo hidrocarbonado por grupos de alteración del metabolismo hidrocarbonado

	FQ			BQ		
	Sin alteración HC (n 31) (m ± DE)	Con alteración HC (n 28) (m ± DE)	P	Sin alteración HC (n 103) (m ± DE)	Con alteración HC (n 20) (m ± DE)	p
HbA1c (%)	5,4 ± 0,3	6,9 ± 1,7	<0,001	5,4 ± 0,3	6,4 ± 1,3	<0,001
Glucosa (mg/dl)	89,1 ± 10,7	114,4 ± 46,4	<0,01	84,3 ± 7,9	134,1 ± 68,3	<0,001
Glucosa 120 minutos	101,3 ± 23,1	197,7 ± 77,1	<0,001	91,9 ± 24,3	-	-
Insulina Basal (U/ml)	6,6 ± 3,3	5,7 ± 2,7	NS	9,4 ± 5,0	10,4 ± 5,0	NS
Insulina 120 minutos	37,5 ± 21,2	63,3 ± 18,2	<0,05	61,1 ± 51,1	-	-
Péptido C basal (ng/ml)	2,2 ± 1,3	1,7 ± 1,0	NS	2,2 ± 0,9	2,9 ± 0,8	NS
Péptido C 120 minutos	8,0 ± 2,3	9,5 ± 2,9	NS	9,2 ± 3,6	-	-
HOMAIR	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,7	NS	2,0 ± 1,1	2,7 ± 0,9	NS
HOMASEC	99,8 ± 55,8	67,3 ± 41,7	NS	136,5 ± 104,1	114,5 ± 93,8	NS

m ± DE: media ± desviación estándar.

Resultados

p: diferencias significativas entre sujetos. NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. HC: Hidratos de carbono – metabolismo–

*Se incluyen todos los pacientes, independientemente de si tenían tratamiento antidabético o no

c.- Datos analíticos de vitaminas liposolubles

Encontramos diferencias significativas al comparar FQ con BQ y BQ con controles para la vitamina E –expresada en mg/g o como vitamina E/colesterol-. No demostramos diferencias al comparar las vitaminas D y A.

Tabla 39.- Vitaminas liposolubles en suero

		FQ (n 59)	BQ (n 123)	Controles (n 50)	p
Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	38,1 ± 28,6	36,2 ± 24,0	30,1 ± 7,5	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	46,4 ± 20,1	48,2 ± 13,6	43,4 ± 9,5	NS
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1248,2 ± 413,8	1469,1 ± 401,1	1217,7 ± 252,6	<0,01 ^a <0,05 ^c
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)	9,18 ± 3,30	8,04 ± 1,95	6,08 ± 0,61	<0,01 ^a <0,001 ^{b,c}

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

El porcentaje de déficits de vitamina A fue muy bajo en FQ (solo un 3,4 %) y ningún paciente tuvo déficit de vitamina E. Por el contrario tanto los pacientes con FQ como BQ presentaron porcentajes elevados (cercano al 20) de déficits claros de vitamina D (Figuras 13, 14 y 15).

No encontramos diferencias al comparar el porcentaje de pacientes con déficits de vitaminas liposolubles, salvo para la vitamina A (significativo entre FQ y BQ). Ver tabla 40.

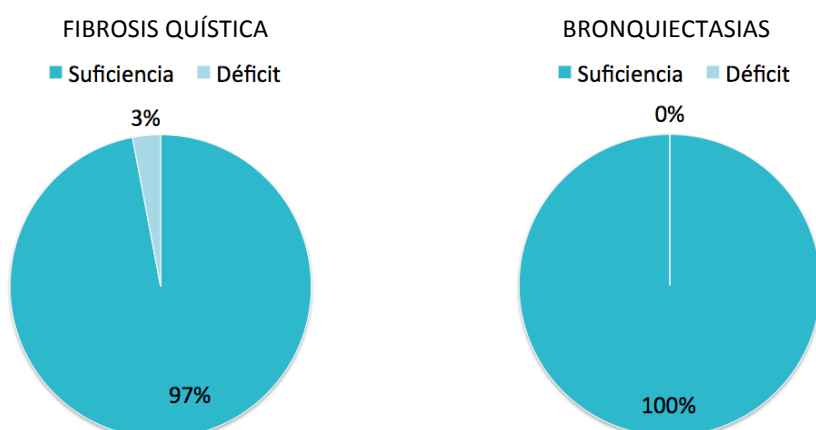
Tabla 40.- Datos analíticos de normalidad y déficit de vitaminas liposolubles

	FQ (n 59) n (%)	BQ (n 123) n (%)	Controles (n 50) n (%)	p
Vitamina A (mcg/dl)				NS
Normal (>20)	57 (96,6)	123 (100)	50 (100)	
Déficit (<20)	2 (3,4)	0 (0)	0 (0)	
Vitamina D (mcg/dl)				NS
Normal (>30)	29 (49,1)	64 (52,2)	26 (52)	
Insuficiencia (20-30)	17 (28,3)	34 (27,8)	20 (40)	
Déficit (<20)	13 (22,6)	25 (20)	4 (8)	
Vitamina D (mcg/dl)				NS
Normal (>20)	46 (77,4)	98 (80)	46 (92)	
Déficit (<20)	13 (22,6)	25 (20)	4 (8)	
Vitamina E (mg/g)				NS
Normal (>800)	53 (90,2)	117 (95,5)	50 (100)	
Déficit (<800)	6 (9,8)	6 (4,5)	0 (0)	
Vitamina E/Colesterol				NS
Normal (>5,7)	57 (96,6)	121 (98,1)	50 (100)	
Déficit (<5,7)	2 (3,4)	2 (1,9)	0 (0)	
Vitamina E/Colesterol				NS
Normal (<2,47)	59 (100)	123 (100)	50 (100)	
Déficit (<2,47)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: comparación FQ vs BQ. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con Grupo total y control.

Además, estudiamos los niveles plasmáticos de vitamina D según la época del año; aunque no obtuvimos significación estadística, pudimos observar una tendencia a presentar niveles superiores en las épocas de verano y otoño con respecto a invierno y primavera, tanto en niveles medios como al clasificarlos en función de normalidad, insuficiencia y déficit (Tabla 41 a y b).

Figura 13. Déficit de Vitamina A según niveles plasmáticos en FQ y BQ



Resultados

Figura 14. Déficit de Vitamina D según niveles plasmáticos en FQ y BQ

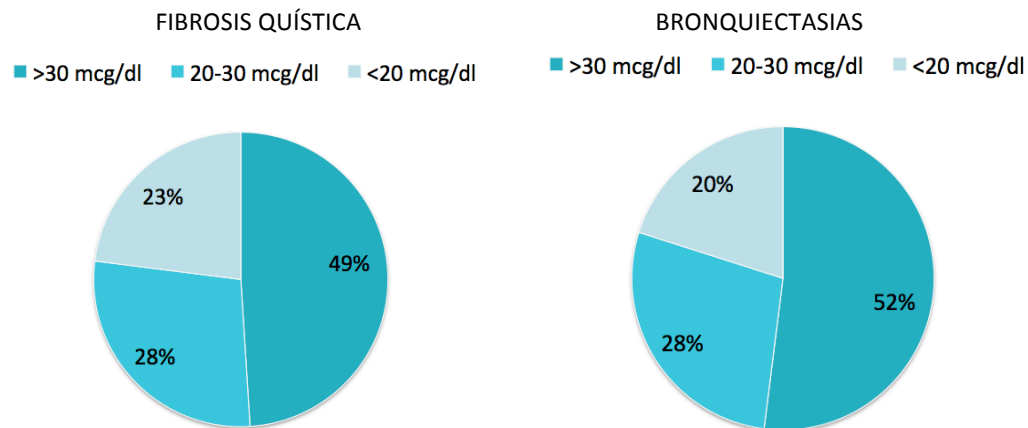


Figura 15. Déficit de Vitamina E (expresada como vitamina E/colesterol) según niveles plasmáticos en FQ y BQ

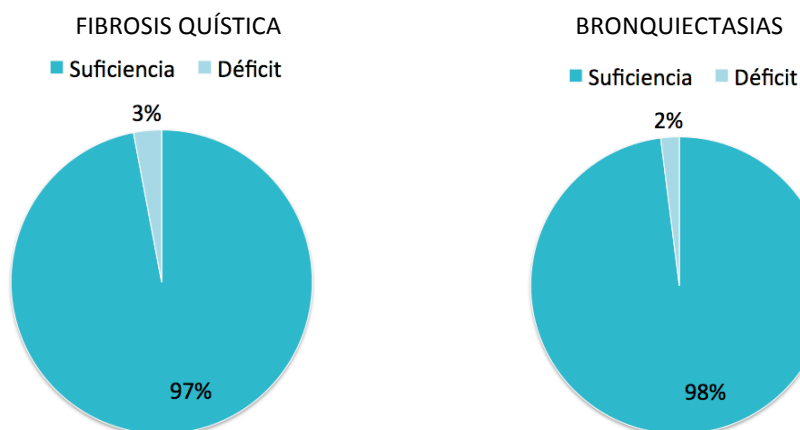


Tabla 41 a. Niveles de vitamina D y época del año

		Grupo total (n 182)	FQ (n 59)	BQ (n 123)	p
Invierno-Primavera	(m ± DE)	33,9 ± 26,1	33,6 ± 32,7	34,1 ± 20,7	NS
	Verano-Otoño	40,0 ± 25,2	45,5 ± 20,1	38,3 ± 26,5	
Invierno	(m ± DE)	35,0 ± 31,4	37,9 ± 42,3	32,5 ± 18,6	NS
	Primavera	32,9 ± 20,5	28,8 ± 16,4	35,4 ± 22,5	
	Verano	40,5 ± 25,5	44,3 ± 19,5	38,7 ± 28,0	
	Otoño	39,5 ± 25,2	47,8 ± 22,3	38,0 ± 25,7	

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: comparación FQ vs BQ. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

Tabla 41 b. Niveles de vitamina D (normalidad/insuficiencia/déficit) y época del año

		Grupo total (n 182)	FQ (n 59)	BQ (n 123)	p
25-OH-Vitamina D					
Invierno- Primavera	n (%)	86 (47,3)	36 (61)	50 (40,6)	
	<20	36 (41,6)	10 (28,1)	12 (24,4)	NS
	20-30	28 (32,4)	14 (37,8)	15 (28,9)	
	>30	22 (26)	12 (34,1)	23 (46,7)	
	<20	36 (41,6)	10 (28,1)	12 (24,4)	NS
	≥20	50 (58,4)	26 (71,9)	38 (75,6)	
Verano-Otoño	n (%)	96 (52,7)	23 (39)	73 (59,4)	
	<20	58 (60,5)	3 (15)	12 (16,7)	NS
	20-30	22 (23,2)	3 (15)	19 (25,8)	
	>30	16 (16,3)	17 (70)	42 (57,6)	
	<20	58 (60,5)	3 (15)	12 (16,7)	NS
	≥20	38 (39,5)	20 (85)	61 (83,3)	
Invierno	n (%)	41 (22,5)	19 (32,2)	22 (17,9)	
	<20	12 (29,7)	5 (29,4)	6 (30)	NS
	20-30	11 (27,0)	7 (35,3)	5 (20)	
	>30	18 (43,2)	7 (35,3)	11 (50)	
	<20	12 (29,7)	5 (29,4)	6 (30)	NS
	≥20	29 (70,3)	14 (70,6)	16 (70)	
Primavera	n (%)	45 (24,7)	17 (28,8)	28 (22,8)	
	<20	10 (22,5)	4 (26,3)	6 (20)	NS
	20-30	17 (37,5)	7 (40)	10 (36)	
	>30	18 (40)	6 (33,7)	12 (44)	
	<20	10 (22,5)	4 (26,3)	6 (20)	NS
	≥20	35 (77,5)	13 (73,7)	22 (80)	
Verano	n (%)	46 (25,3)	15 (25,4)	31 (25,2)	
	<20	8 (17,1)	2 (15,4)	5 (17,9)	NS
	20-30	11 (24,4)	2 (15,4)	9 (28,5)	
	>30	27 (58,5)	11 (69,2)	17 (53,6)	
	<20	8 (17,1)	2 (15,4)	5 (17,9)	NS
	≥20	38 (82,9)	13 (84,6)	26 (82,1)	
Otoño	n (%)	50 (27,5)	8 (13,6)	42 (34,1)	
	<20	8 (15,6)	1 (14,3)	7 (15,8)	NS
	20-30	11 (22,2)	1 (14,3)	10 (23,7)	
	>30	31 (62,2)	6 (71,4)	25 (60,5)	
	<20	8 (15,6)	1 (14,3)	7 (15,8)	NS
	≥20	42 (84,4)	7 (85,7)	35 (84,2)	

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: comparación FQ vs BQ. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ.

Resultados

d.- Marcadores analíticos de vitamina K: PIVKA-II y osteocalcina infracarboxilada

Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar entre ambos grupos la PIVKA-II ($p < 0,01$), no así para la osteocalcina infracarboxilada (tabla 42). Sin embargo, obtuvimos diferencias la prevalencia de déficit de vitamina K en función de la osteocalcina infracarboxilada fue significativamente mayor en las personas con FQ (tabla 43 y figuras 16 a y b).

Tabla 42.- Marcadores analíticos de vitamina K

		FQ (n 59)	BQ (n 123)	P
PIVKA-II (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	7,8 $\pm$ 7,6	4,7 $\pm$ 4,6	<0,01
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	4,7 $\pm$ 2,7	4,9 $\pm$ 2,5	NS
Osteocalcina infracarboxilada/Osteocalcina total (%)	(m $\pm$ DE)	36,6 $\pm$ 58,4	39,3 $\pm$ 87,4	NS

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ.

PIVKA-II: Proteína inducida por el déficit de vitamina K

Tabla 43.- Prevalencia de déficit de vitamina K

	FQ n (%)	BQ n (%)	P
PIVKA-II (ng/ml)			NS
Normal (<2,5)	14 (24,4)	38 (30,6)	
Déficit (>2,5)	45 (75,6)	86 (69,4)	
Osteocalcina infracarboxilada/Osteocalcina total (%)			<0,05
Normal (<20)	26 (44,4)	76 (61,8)	
Déficit (>20)	33 (55,6)	47 (38,2)	
Osteocalcina infracarboxilada/Osteocalcina total (%)			<0,01
Normal (<20)	26 (44,5)	76 (61,8)	
Insuficiencia (20-50)	30 (51,1)	30 (24,1)	
Déficit (>50)	3 (4,4)	17 (13,9)	

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ

PIVKA-II: Proteína inducida por el déficit de vitamina K

Figura 16.a. Déficit de Vitamina K según niveles plasmáticos de PIVKA- II en FQ y BQ

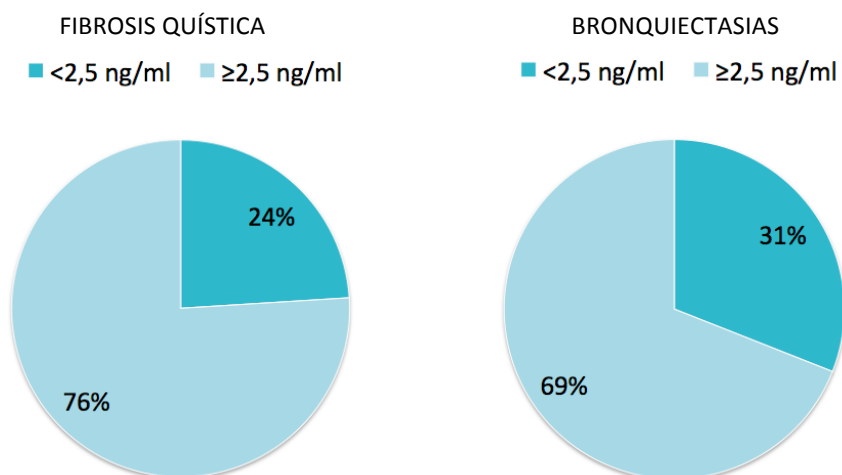
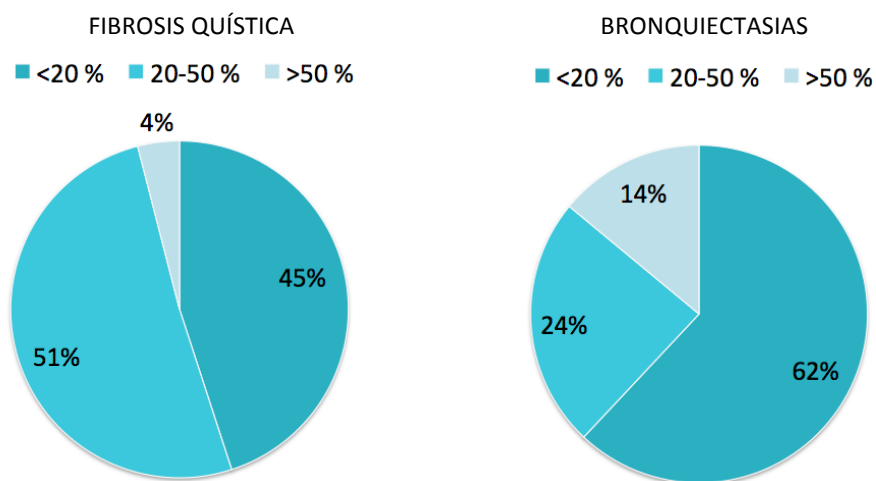


Figura 16.b. Déficit de Vitamina K según niveles plasmáticos de Osteocalcina infracarboxilada/Osteocalcina total (%) en FQ y BQ



e.- Marcadores de remodelado óseo

En la tabla 44 se resumen los marcadores de remodelado óseo en la población estudiada. No se demostró significación estadística al comparar por grupos, a excepción de los niveles de osteocalcina humana total al comparar los grupos BQ y controles.

Resultados

Tabla 44.- Marcadores de remodelado óseo

		Grupo total (n 182)	FQ (n 59)	BQ (n 123)	Controles (n 50)	p
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,26 ± 0,32	0,23 ± 0,28	0,27 ± 0,34	0,22 ± 0,43	NS
Osteocalcina total (ng/ml)	(m ± DE)	28,4 ± 29,5	25,4 ± 25,9	29,7 ± 30,9	18,6 ± 14,2	<0,05^c
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,53 ± 0,41	0,55 ± 0,30	0,52 ± 0,44	0,51 ± 0,20	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

RANKL: Receptor activator of nuclear factor κB-Ligand. CTX: C-telopeptide of type 1 collagen

f.- Marcadores de inflamación: IL-6

Obtuvimos diferencias significativas al comparar los niveles de IL-6 entre los pacientes con BQ y los controles, se resume en la tabla 45.

Tabla 45.- Marcadores de inflamación

		FQ (n 59)	BQ (n 123)	Controles (n 50)	p
Interleuquina 6 (pg/ml)	(m ± DE)	9,1 ± 13,3	4,8 ± 7,2	2,9 ± 1,8	<0,05^{a,b}

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con FQ y BQ; ^b diferencias significativas entre sujetos con FQ y control; ^c diferencias significativas entre sujetos con BQ y control.

2.3.- CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

Los pacientes que realizaron los test de calidad de vida no fueron diferentes con respecto a los que no contestaron los mismos en cuanto al Bahlía, reagudizaciones tanto leves-moderadas como graves, broncorrea, FEV1, FVC, FEV1/FVC, test de la marcha, colonizaciones, insuficiencia pancreática exocrina, diabetes, afectación hepática, estado óseo (DMO, CMO y T-score), e índice de masa magra (por antropometría, impedanciometría o densitometría).

2.3.1.- CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE ST.GEORGE (SGRQ)

Se recogieron cuestionarios de 25 pacientes con FQ y 51 con BQ.

En la tabla 46 se resumen las puntuaciones para los diferentes ítems del cuestionario respiratorio de St. George. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las dimensiones del cuestionario

Tabla 46.-Puntuaciones medias del cuestionario respiratorio de St.George (SGRQ)

		Grupo total (n 77)	FQ (n 25)	BQ (n 50)	P
Clínica	(m ± DE)	40,1 ± 22,9	35,1 ± 25,3	42,8 ± 21,6	NS
Actividad	(m ± DE)	39,0 ± 28,4	37,0 ± 34,7	40,5 ± 25,2	NS
Impacto	(m ± DE)	24,4 ± 22,4	22,4 ± 26,5	26,2 ± 18,4	NS
Total	(m ± DE)	31,3 ± 21,0	28,5 ± 25,6	33,1 ± 18,4	NS

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ

2.3.2.- CALIDAD DE VIDA (QOL-B)

Se recogieron cuestionarios de 23 pacientes con FQ y 44 con BQ.

En la tabla 47 se muestran las puntuaciones para las diferentes dimensiones del cuestionario QoLB de calidad de vida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las dimensiones del cuestionario.

Tabla 47.-Puntuaciones medias de las dimensiones del cuestionario QOL-B-Sp-V3.0

		Grupo total (n=68)	FQ (n=23)	BQ (n=44)	P
Capacidad Física	(m ± DE)	58,4 ± 31,0	58,6 ± 36,1	57,5 ± 28,3	NS
Limitaciones de Rol	(m ± DE)	75,3 ± 25,0	80,1 ± 25,2	72,2 ± 24,8	NS
Vitalidad	(m ± DE)	57,0 ± 23,9	61,2 ± 26,8	53,8 ± 21,4	NS
Estado Emocional	(m ± DE)	73,6 ± 23,6	77,1 ± 22,5	71,1 ± 24,1	NS
Aislamiento Social	(m ± DE)	69,2 ± 25,1	71,5 ± 23,7	67,5 ± 26,0	NS
Carga tratamiento	(m ± DE)	64,0 ± 25,7	60,6 ± 23,4	65,4 ± 27,1	NS
Percepción de salud	(m ± DE)	49,1 ± 23,5	55,9 ± 26,4	45,0 ± 21,1	NS
Síntomas respiratorios	(m ± DE)	69,6 ± 19,3	65,6 ± 20,0	71,0 ± 18,6	NS

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ

Resultados

2.3.3.- ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Los datos referentes a ansiedad y depresión según la escala HADS se recogen en la tabla 48. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los síntomas de ansiedad y depresión.

Encontramos que un elevado porcentaje de pacientes con FQ (26,9%) y especialmente de BQ (40,8%) presentaron síntomas de ansiedad. En cuanto a la presencia de síntomas de depresión, los porcentajes fueron inferiores respecto a ansiedad pero aún así fueron muy elevados, siendo del 11,5% en FQ y del 21,1% en BQ.

Tabla 48.- Síntomas de ansiedad y depresión según escala HADS

		Grupo total (n 103)	FQ (n 26)	BQ (n 76)	p
Puntuación HADS-D	(m ± DE)	4,4 ± 4,5	3,1 ± 3,8	4,9 ± 4,7	NS
Puntuación HADS-A	(m ± DE)	6,3 ± 5,2	5,3 ± 4,6	6,8 ± 5,3	NS
HADS-D <8	n (%)	83 (81,4)	23 (88,5)	60 (78,9)	NS
HADS-D ≥8	n (%)	19 (18,6)	3 (11,5)	16 (21,1)	
HADS-A <8	n (%)	64 (62,7)	19 (73,1)	45 (59,2)	NS
HADS-A ≥8	n (%)	38 (37,3)	7 (26,9)	31 (40,8)	
HADS-D <8	n (%)	83 (81,4)	23 (88,5)	60 (78,9)	NS
HADS-D 8-11	n (%)	8 (7,8)	2 (7,7)	6 (7,9)	
HADS-D >11	n (%)	11 (10,8)	1 (3,8)	10 (13,2)	
HADS-A <8	n (%)	64 (62,7)	19 (73,1)	45 (59,2)	NS
HADS-A 8-11	n (%)	15 (14,7)	3 (11,5)	12 (15,8)	
HADS-A >11	n (%)	23 (22,5)	4 (15,4)	19 (25)	

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. P: comparación FQ vs BQ

3.- ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES

3.1.- Asociaciones con IMC y variables clínicas y analíticas

Se valoraron las asociaciones entre el índice de masa corporal y diferentes variables clínicas en el grupo total de pacientes. Se empleó la clasificación de la OMS: desnutridos IMC inferior a 18,5 kg/m², normonutridos de 18,5 a 30 kg/m² y obesos superior a 30 kg/m².

Se observaron diferencias significativas entre grupos en la edad (menor en IMC bajo), número de reagudizaciones (figura 17), empleo de azitromicina e ingesta dietética (mayor en los sujetos con menor IMC), parámetros de composición corporal y Bahlla (más bajos en desnutridos) Ver tabla 49.a.

Tabla 49.a- Prevalencia de desnutrición en función del IMC y asociaciones con variables clínicas en el grupo total

			<18,5 kg/m ² (n 18)	18,5-30 kg/m ² (n 144)	>30 kg/m ² (n 20)	p
Edad	(m ± DE)		30,3 ± 14,5	44,0 ± 19,2	47,2 ± 16,4	<0,05 ^{a,b}
Sexo						NS
	Varones	n (%)	5 (27,8)	55 (38,5)	8 (40)	
	Mujeres	n (%)	13 (72,2)	89 (61,5)	12 (60)	
Reagudizaciones	(m ± DE)		2,7 ± 1,6	2,0 ± 1,7	1,3 ± 1,0	<0,05 ^b
Reagudizaciones leves	(m ± DE)		2,1 ± 1,5	1,8 ± 1,5	1,3 ± 1,0	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)		0,8 ± 1,1	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,3	<0,01 ^{a,b}
		n (%)	8 (44,4)	21 (14,5)	1 (6,7)	<0,01 ^{a,b}
Broncorrea	(m ± DE)		24,4 ± 21,0	21,3 ± 26,1	16,0 ± 22,0	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)		58,6 ± 23,5	69,2 ± 24,2	73,2 ± 22,2	NS
	<40	n (%)	3 (18,8)	55 (37,9)	10 (50)	NS
	40-80	n (%)	10 (56,3)	68 (47,1)	9 (45)	
	>80	n (%)	5 (25)	21 (15)	1 (5)	
FVC (%)	(m ± DE)		68,2 ± 16,3	76,0 ± 20,7	74,8 ± 17,3	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)		68,6 ± 17,8	68,9 ± 13,8	74,0 ± 11,0	NS
Bahlla	(m ± DE)		13,6 ± 5,3	18,2 ± 2,9	18,9 ± 3,3	<0,01 ^{a,b}
Azitromicina	n (%)		14 (77,8)	62 (43,3)	3 (15)	<0,01 ^{a,b,c}
IPE	n (%)		7 (38,9)	46 (31,9)	2 (13,3)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado	n (%)		8 (41,2)	38 (26,1)	6 (29,4)	NS
Densidad Mineral Ósea	(m ± DE)		1,047 ± 0,286	1,103 ± 0,225	1,119 ± 0,173	NS
T-score	(m ± DE)		-0,9 ± 1,3	-0,7 ± 1,6	0,1 ± 1,4	NS

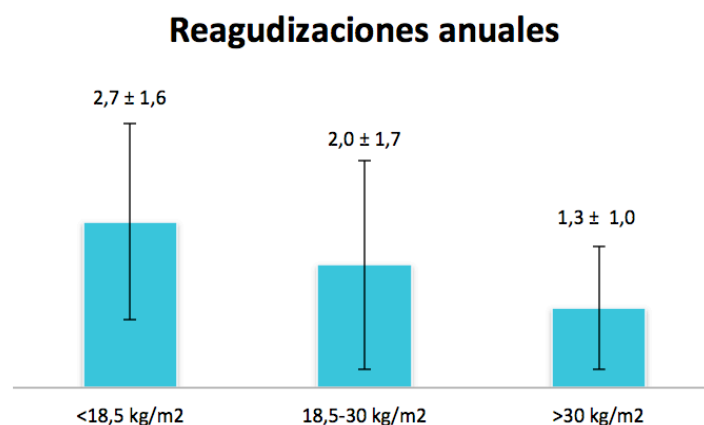
Resultados

		<18,5 kg/m ² (n 18)	18,5-30 kg/m ² (n 144)	>30 kg/m ² (n 20)	p
Z-score	(m ± DE)	-0,5 ± 1,1	-0,2 ± 1,4	0,2 ± 1,0	NS
Situación DMO					NS
Normal	n (%)	12 (64,9)	87 (60,2)	15 (73,7)	
Osteopenia	n (%)	4 (23,9)	39 (27,1)	4 (21,1)	
Osteoporosis	n (%)	2 (11,2)	18 (12,8)	1 (5,3)	
Bifosfonatos (tratamiento)	n (%)	2 (11,2)	10 (7)	0 (0)	NS
Antropometría (n 167)					
Pliegue tricipital					<0,01 ^a
percentil	(m ± DE)	8,1 ± 12,0	32,1 ± 27,5	66,9 ± 23,6	<0,001 ^{b,c}
mm	(m ± DE)	9,8 ± 4,8	15,3 ± 6,6	23,1 ± 7,1	<0,01 ^a
					<0,001 ^{b,c}
Masa magra (%)	(m ± DE)	80,2 ± 7,5	71,3 ± 8,1	63,2 ± 6,0	<0,001 ^{a,b,c}
Masa grasa (%)	(m ± DE)	19,8 ± 7,5	28,7 ± 8,1	36,8 ± 6,0	<0,001 ^{a,b,c}
Índice de masa magra (kg/talla ²)	(m ± DE)	14,1 ± 1,2	16,7 ± 2,2	20,3 ± 2,2	<0,001 ^{a,b,c}
-ESPEN-					
Impedanciometría (n 71)					
Masa magra (%)	(m ± DE)	81,9 ± 7,5	74,0 ± 7,1	62,7 ± 7,	<0,05 ^a
					<0,001 ^{b,c}
Masa grasa (%)	(m ± DE)	18,1 ± 7,5	26,5 ± 7,7	37,3 ± 7,6	<0,05 ^a
					<0,001 ^b
					<0,01 ^c
Índice de masa magra (kg/talla ²)	(m ± DE)	14,2 ± 0,7	17,1 ± 2,2	20,4 ± 2,1	<0,01 ^a
					<0,001 ^{b,c}
-ESPEN-					
Ángulo de fase	(m ± DE)	4,9 ± 0,7	5,4 ± 0,8	5,8 ± 1,0	NS
Densitometría (n 130)					
CMO (g)	(m ± DE)	2,158 ± 0,328	2,380 ± 0,550	2,565 ± 0,605	NS
DMO (g/cm ²)	(m ± DE)	1,042 ± 0,281	1,116 ± 0,184	1,187 ± 0,138	NS
Masa magra (%)	(m ± DE)	77,9 ± 10,9	68,2 ± 9,7	56,6 ± 7,7	<0,05 ^a
					<0,001 ^{b,c}
Masa grasa (%)	(m ± DE)	22,1 ± 10,9	31,8 ± 9,7	43,4 ± 7,7	<0,05 ^a
					<0,001 ^{b,c}
Índice de masa magra (kg/talla ²)	(m ± DE)	13,1 ± 5,5	15,9 ± 2,2	18,1 ± 2,4	<0,01 ^{a,c}
					<0,001 ^b
-ESPEN-					
Dinamometría media – JAMAR- (n 134)	(m ± DE)	25,4 ± 7,5	28,0 ± 12,0	29,9 ± 12,4	NS
Dinamometría máxima – JAMAR-	(m ± DE)	26,7 ± 8,1	29,5 ± 12,3	32,0 ± 13,4	NS
Superior a percentil 5	n (%)	13 (86,7)	90 (85,7)	11 (84,6)	NS
Superior a percentil 10	n (%)	12 (80)	85 (81)	10 (76,9)	NS
Encuesta dietética					
Calorías medias ingeridas	(m ± DE)	2593,8 ± 660,5	2191,5 ± 613,6	1945,4 ± 678,3	NS
Calorías/kg de peso	(m ± DE)	55,6 ± 12,5	35,8 ± 11,4	21,9 ± 4,5	<0,001 ^{a,b,c}
Carbohidratos (%)	(m ± DE)	44,2 ± 6,2	43,2 ± 5,8	43,4 ± 5,9	NS
Carbohidratos/kg de peso	(m ± DE)	6,2 ± 1,7	4,0 ± 1,4	2,4 ± 0,6	<0,001 ^{a,b}
					<0,01 ^c
Proteínas (%)	(m ± DE)	14,7 ± 2,2	16,3 ± 2,6	15,8 ± 3,4	NS
Proteínas/kg de peso	(m ± DE)	2,1 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,9 ± 0,3	

		<18,5 kg/m ² (n 18)	18,5-30 kg/m ² (n 144)	>30 kg/m ² (n 20)	p
Lípidos (%)	(m ± DE)	36,6 ± 15,9	40,0 ± 5,1	39,7 ± 4,3	NS
Lípidos/kg de peso	(m ± DE)	2,5 ± 0,6	1,6 ± 0,5	1,0 ± 0,2	<0,001 ^{a,b,c}
Dieta mediterránea	(m ± DE)	6,9 ± 2,5	7,8 ± 2,1	6,5 ± 2,3	NS
Índice glucémico	(m ± DE)	47,8 ± 8,0	53,7 ± 6,5	52,7 ± 7,9	NS
Carga glucémica	(m ± DE)	135,7 ± 34,6	127,4 ± 44,5	117,5 ± 50,4	NS
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	1490,4 ± 878,7	1183,1 ± 621,5	930,7 ± 448,6	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	1233,1 ± 1989,9	817,9 ± 1400,4	777,4 ± 1479,2	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	15,9 ± 8,2	13,5 ± 6,7	12,5 ± 4,0	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	118,9 ± 61,8	124,2 ± 133,6	133,3 ± 172,4	NS
Vitaminas liposolubles:					
dieta + suplementación					
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	4862,0 ± 5798,4	2585,7 ± 3076,9	2098,1 ± 2525,2	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	2588,6 ± 2517,8	1936,9 ± 2210,3	1620,8 ± 1534,6	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	145,4 ± 130,2	94,2 ± 156,6	39,5 ± 75,2	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	538,2 ± 705,6	489,2 ± 1090,6	139,9 ± 165,0	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con IMC <18,5 kg/m² y 18,5-30 kg/m²; ^b diferencias significativas entre sujetos con IMC <18,5 kg/m² y >30 kg/m²; ^c diferencias significativas entre sujetos con IMC 18,5-30 kg/m² y >30 kg/m².

Figura 17. Asociación entre estado nutricional según IMC y reagudizaciones totales



*p <0,05 entre sujetos con IMC <18,5 kg/m² y >30 kg/m²

Se observaron diferencias en los niveles de colesterol, siendo superiores cuanto mayor era el IMC. También demostramos esta asociación entre el incremento en las cifras de prealbúmina y el IMC. Los sujetos con IMC más bajos presentaron cifras de IgG y de IL-6 más elevadas, con diferencias significativas. En las cifras de HOMAIR ocurrió lo mismo, mientras que en las de HOMASEC se halló que los sujetos con menor IMC presentaban cifras más bajas. Los pacientes con inferior IMC presentaron una mayor prevalencia de déficit de vitamina E, aunque al corregir la vitamina E por colesterol no se evidenció.

Resultados

Para los marcadores de remodelado óseo se realizó el estudio con y sin tratamiento con bifosfonatos, observándose resultados similares sin cambios estadísticos.

Tabla 49.b- Prevalencia de desnutrición en función del IMC y asociaciones con parámetros analíticos en el grupo total

			<18,5 kg/m ² (n 18)	18,5-30 kg/m ² (n 144)	>30 kg/m ² (n 20)	p
Analítica						
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)		94,1 ± 37,9	93,2 ± 29,8	101,8 ± 38,0	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)		6,2 ± 1,4	5,7 ± 0,9	5,6 ± 0,5	NS
Colesterol total (mg/dl)	(m ± DE)		144,1 ± 36,5	174,0 ± 46,5	181,5 ± 34,6	<0,05 ^{a,b}
HDL-c (mg/dl)	(m ± DE)		52,1 ± 17,6	59,5 ± 18,8	50,3 ± 13,4	NS
LDL-c (mg/dl)	(m ± DE)		81,1 ± 18,8	98,1 ± 34,7	107,3 ± 35,1	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)		86,0 ± 41,3	94,0 ± 51,1	112,8 ± 59,4	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)		7,7 ± 0,8	7,5 ± 0,6	7,5 ± 0,4	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)		4,2 ± 0,5	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)		20,6 ± 5,7	24,0 ± 4,9	23,9 ± 5,2	<0,05 ^a
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)		211,6 ± 113,9	183,6 ± 72,5	157,8 ± 80,9	NS
HOMAIR	(m ± DE)		1,8 ± 1,1	1,7 ± 0,9	2,6 ± 1,1	<0,01 ^c
HOMASEC	(m ± DE)		483,2 ± 1087,7	166,1 ± 160,9	182,6 ± 87,3	<0,05 ^a
IgG (mg/dl)	(m ± DE)		1479,7 ± 551,7	1244,5 ± 328,7	1170,4 ± 198,1	<0,05 ^{a,b}
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)		41,4 ± 13,2	48,2 ± 15,6	49,6 ± 20,2	NS
<20	n (%)		1 (6,3)	1 (0,8)	0 (0)	NS
≥20	n (%)		17 (93,8)	143 (99,2)	20 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)		33,2 ± 20,7	39,1 ± 27,0	24,1 ± 9,3	NS
<20	n (%)		5 (29,4)	25 (17,4)	7 (33,3)	NS
≥20	n (%)		13 (70,6)	119 (82,6)	13 (66,7)	
<20	n (%)		5 (29,4)	25 (17,4)	7 (33,3)	NS
20-30	n (%)		4 (23,5)	38 (26,5)	9 (44,4)	
>30	n (%)		9 (47,1)	81 (56,1)	4 (22,2)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)		1319,4 ± 468,1	1408,2 ± 395,6	1384,7 ± 524,4	NS
<800	n (%)		4 (20)	6 (4)	2 (10,5)	<0,05
≥800	n (%)		14 (80)	138 (96)	18 (89,5)	
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)		9,6 ± 3,2	8,3 ± 2,3	7,9 ± 3,2	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)		94,3 ± 12,1	99,8 ± 11,0	101,4 ± 18,2	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)		5,8 ± 5,6	5,4 ± 5,4	6,9 ± 8,9	NS
<2,5	n (%)		5 (29,4)	40 (27,8)	3 (15)	NS
≥2,5	n (%)		13 (70,6)	104 (72,2)	17 (85)	
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m ± DE)		5,3 ± 2,1	4,8 ± 2,6	5,0 ± 2,5	NS
Osteocalcina (ng/ml)	(m ± DE)		28,2 ± 23,3	29,9 ± 31,4	27,9 ± 22,5	NS
ucOC/OC (Déficit de vitK)						NS
<20%	n (%)		6 (41,2)	57 (53,2)	9 (60)	
≥20%	n (%)		8 (58,8)	51 (46,8)	6 (40)	

		<18,5 kg/m2 (n 18)	18,5-30 kg/m2 (n 144)	>30 kg/m2 (n 20)	p	
	<20%	n (%)	6 (41,2)	57 (53,2)	9 (60)	NS
	20-50	n (%)	7 (52,9)	31 (28,6)	3 (20)	
	>50	n (%)	1 (5,9)	20 (18,3)	3 (20)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,63 ± 0,35	0,51 ± 0,40	0,55 ± 0,52	NS	
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,31 ± 0,29	0,26 ± 0,33	0,23 ± 0,32	NS	
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	14,9 ± 22,6	4,9 ± 5,6	6,5 ± 9,1	<0,001 ^a <0,05 ^b	

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ^a diferencias significativas entre sujetos con IMC <18,5 kg/m² y 18,5-30 kg/m²; ^b diferencias significativas entre sujetos con IMC <18,5 kg/m² y >30 kg/m²; ^c diferencias significativas entre sujetos con IMC 18,5-30

*ucOC/OC: cociente osteocalcina infradecarboxilada entre osteocalcina total *100

Al igual que para el grupo de grupo total, se valoraron las asociaciones del IMC (categorizado en pacientes desnutridos vs normales) con las diferentes variables clínicas; se consideró desnutrición para IMC inferior a 18,5 kg/m² en personas con FQ y e IMC inferior a 20 kg/m² en BQ, como se recomienda por la ESPEN (33). Ver tablas 50.a y 50.b.

Observamos diferencias significativas entre desnutridos vs normales en personas con FQ para las variables: Bahlla, pliegue tricipital, masa magra y grasa expresada en porcentaje determinada por antropometría y la ingesta de calorías, carbohidratos y proteínas por kg de peso. También objetivamos que los pacientes que presentaban mutaciones graves tenían un IMC inferior.

En los pacientes con BQ, encontramos diferencias significativas entre los sujetos con desnutrición vs los normales en las siguientes variables: edad, sexo, reagudizaciones graves, FEV1, azitromicina, masa magra y grasa expresada en porcentaje determinada por antropometría, patrón de dieta mediterránea y la ingesta de calorías, carbohidratos y proteínas por kg de peso.

Existió una tendencia que rozó la significación estadística para el FEV1, reagudizaciones –también en las formas leves y graves- y alteración del metabolismo hidrocarbonado en ambos grupos.

Resultados

Tabla 50.a- Prevalencia de desnutrición en función del IMC y asociación con variables clínicas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		<18,5 kg/m ² (n 9)	≥18,5 kg/m ² (n 50)	p	<20 kg/m ² (n 20)	≥20 kg/m ² (n 103)	p
Edad	(m ± DE)	25,9 ± 7,1	29,8 ± 9,6	NS	35,9 ± 16,0	52,1 ± 18,3	<0,001
Sexo				NS			<0,05
Varones	n (%)	3 (37,5)	22 (43,1)	NS	2 (10,5)	92 (89,5)	
Mujeres	n (%)	6 (62,5)	28 (56,9)		18 (89,5)	62 (60,2)	
Reagudizaciones	(m ± DE)	3,0 ± 2,1	2,2 ± 1,8	NS	1,8 ± 1,6	1,8 ± 1,4	NS
Reagudizaciones leves	(m ± DE)	2,3 ± 1,9	1,9 ± 1,5	NS	1,6 ± 1,5	1,7 ± 1,4	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)	0,8 ± 0,9	0,4 ± 0,7	NS	0,4 ± 1,0	0,01 ± 0,3	<0,05
	n (%)	4 (45)	12 (24)	NS	4 (21,1)	8 (8,2)	NS
Broncorrea	(m ± DE)	26,4 ± 21,0	20,4 ± 20,3	NS	21,6 ± 19,3	20,9 ± 28,6	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	55,2 ± 29,1	64,8 ± 25,2	NS	68,0 ± 22,4	71,5 ± 23,2	NS
	n (%)	1 (14,3)	14 (28,3)	NS	7 (35,3)	44 (42,7)	<0,01
<40	n (%)	5 (57,1)	24 (47,8)		9 (47,1)	49 (47,6)	
40-80	n (%)	3 (28,6)	12 (23,9)		4 (17,6)	10 (9,7)	
>80	(m ± DE)	66,8 ± 19,2	76,4 ± 22,3	NS	73,2 ± 15,8	75,4 ± 19,7	NS
FVC (%)	(m ± DE)	66,8 ± 19,2	76,4 ± 22,3	NS	73,2 ± 15,8	75,4 ± 19,7	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)	67,2 ± 20,1	66,5 ± 15,8	NS	72,3 ± 15,2	70,4 ± 12,1	NS
	(m ± DE)	10,8 ± 4,8	16,8 ± 2,8	<0,01	18,9 ± 2,7	18,8 ± 2,9	NS
Bahlla	n (%)	7 (75)	32 (64,7)	NS	12 (57,9)	29 (28,2)	<0,05
Azitromicina	n (%)	8 (87,5)	37 (74,5)	NS	0 (0)	3 (2,7)	NS
IPE				NS			NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS			NS
NO	n (%)	3 (28,6)	28 (56,9)		17 (84,2)	86 (83,3)	
SI	n (%)	6 (71,4)	22 (43,1)		3 (15,8)	17 (16,7)	
Densidad Mineral Ósea	(m ± DE)	1,032 ± 0,115	1,100 ± 0,247	NS	1,096 ± 0,316	1,119 ± 0,206	NS
	(m ± DE)	-1,3 ± 1,2	-0,4 ± 1,2	NS	-0,7 ± 1,7	-0,5 ± 1,6	NS
T-score	(m ± DE)	-1,0 ± 1,1	-0,4 ± 1,2	NS	-0,1 ± 1,4	0,1 ± 1,1	NS
Z-score	(m ± DE)						
CMO (g)	(m ± DE)	2,088 ± 0,327	2,342 ± 0,54	NS	2189,2 ± 0,274	2,449 ± 0,574	NS
Situación DMO				NS			NS
Normal	n (%)	5 (47,5)	34 (68)		13 (64,7)	61 (59,6)	
Osteopenia	n (%)	3 (38,8)	12 (24)		5 (23,5)	27 (26,6)	
Osteoporosis	n (%)	1 (13,7)	4 (8)		2 (11,8)	14 (13,8)	
Bifosfonatos				NS			NS
(Tratamiento OTP)							
NO	n (%)	7 (75)	45 (90,2)		18 (89,5)	100 (97,1)	
SI	n (%)	2 (25)	5 (9,8)		2 (10,5)	3 (2,9)	
Antropometría							
Pliegue tricipital							
percentil	(m ± DE)	4,7 ± 4,0	27,4 ± 26,4	<0,05	15,2 ± 10,4	53,0 ± 27,7	<0,01
mm	(m ± DE)	8,0 ± 2,7	14,0 ± 6,7	<0,05	12,2 ± 4,8	17,5 ± 7,2	<0,01

		FQ			BQ		
		<18,5 kg/m ² (n 9)	≥18,5 kg/m ² (n 50)	p	<20 kg/m ² (n 20)	≥20 kg/m ² (n 103)	p
Masa magra (%)	(m ± DE)	83,5 ± 6,5	74,6 ± 8,1	<0,01	75,4 ± 6,9	68,1 ± 7,7	<0,001
Masa grasa (%)	(m ± DE)	16,5 ± 6,5	25,4 ± 8,1	<0,01	24,6 ± 6,9	31,9 ± 7,7	<0,001
Índice de masa magra (kg/talla²)	(m ± DE)	14,6 ± 1,3	16,8 ± 2,3	<0,01	13,9 ± 1,0	17,4 ± 2,5	<0,001
–ESPEN–							
Ángulo de fase	(m ± DE)	4,4 ± 0,5	5,6 ± 0,8	NS	5,5 ± 0,1	5,6 ± 0,9	NS
Dinamometría media –JAMAR–	(m ± DE)	26,9 ± 9,7	30,8 ± 11,6	NS	23,9 ± 3,8	26,8 ± 12,6	NS
Dinamometría máxima –JAMAR–	(m ± DE)	28,4 ± 10,5	32,3 ± 11,7	NS	25,0 ± 4,0	28,5 ± 13,1	NS
Superior a Percentil 5	n (%)	8 (87,5)	42 (84,4)	NS	18 (92,3)	81 (79,1)	NS
Superior a Percentil 10	n (%)	7 (75)	40 (80)	NS	18 (92,3)	88 (85,1)	NS
Encuesta dietética							
Dieta mediterránea	(m ± DE)	5,7 ± 2,3	7,6 ± 2,4	NS	8,7 ± 2,5	7,5 ± 1,9	<0,05
Calorías/kg de peso	(m ± DE)	61,1 ± 10,0	44,9 ± 10,3	<0,05	49,3 ± 11,4	28,8 ± 8,1	<0,001
Carbohidratos/kg de peso	(m ± DE)	7,1 ± 1,3	5,0 ± 1,2	<0,05	5,5 ± 2,0	3,1 ± 1,0	<0,001
Proteínas/kg de peso	(m ± DE)	2,4 ± 0,5	1,8 ± 0,6	<0,05	1,7 ± 0,4	1,2 ± 0,4	<0,05
Lípidos/kg de peso	(m ± DE)	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,5	<0,05	2,3 ± 0,7	1,3 ± 0,4	<0,001
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	1767,3 ± 917,9	1292,6 ± 746,5	NS	1040,1 ± 581,3	1089,7 ± 533,4	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	1024,2 ± 1448,4	1216,2 ± 1729,4	NS	2220,2 ± 2656,5	800,5 ± 1379,9	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	19,1 ± 8,7	17,0 ± 8,1	NS	11,9 ± 4,1	11,7 ± 4,7	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	142,9 ± 66,5	138,1 ± 131,6	NS	79,8 ± 46,6	121,7 ± 145,3	NS
Vitaminas liposolubles: dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	12491,4 ± 1680,2	8190,8 ± 2732,8	NS	1040,1 ± 581,3	1285,0 ± 1035,5	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	3384,1 ± 2333,2	4092,0 ± 2830,4	NS	2920,2 ± 3244,7	1630,9 ± 1434,4	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	262,8 ± 31,8	325,0 ± 153,4	NS	61,9 ± 101,8	27,5 ± 65,3	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	769,5 ± 804,6	1359,6 ± 2194,3	NS	212,7 ± 448,9	169,0 ± 282,6	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según IMC.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

Resultados

No existieron diferencias en la prevalencia de déficit de vitaminas A, D, E y K en función del IMC (Tabla 49.b).

Tabla 50.b- Prevalencia de desnutrición en función del IMC y asociación con datos de laboratorio en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		<18,5 kg/m ² (n 9)	≥18,5 kg/m ² (n 50)	p	<20 kg/m ² (n 20)	≥20 kg/m ² (n 103)	p
Analítica							
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	92,1 ± 26,4	101,8 ± 36,2	NS	92,5 ± 35,3	91,1 ± 28,5	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	6,9 ± 1,5	6,0 ± 1,4	NS	5,8 ± 1,0	5,5 ± 0,5	NS
Colesterol total (mg/dl)	(m ± DE)	138,6 ± 36,9	141,9 ± 33,4	NS	168,1 ± 42,3	189,4 ± 42,5	<0,05
HDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	45,9 ± 13,5	51,3 ± 16,0	NS	65,7 ± 19,7	60,2 ± 18,4	NS
LDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	76,2 ± 15,6	76,0 ± 37,7	NS	97,5 ± 27,6	104,6 ± 31,7	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)	93,9 ± 22,4	94,7 ± 42,9	NS	74,8 ± 40,8	99,4 ± 57,3	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,9 ± 1,2	7,6 ± 0,6	NS	7,6 ± 0,4	7,5 ± 0,5	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,4	NS	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	20,9 ± 8,7	23,5 ± 6,0	NS	22,1 ± 3,6	24,2 ± 4,4	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	243,6 ± 101,5	222,1 ± 74,3	NS	201,9 ± 105,1	158,4 ± 63,3	<0,05
HOMAIR	(m ± DE)	0,82 ± 0,33	1,49 ± 0,73	NS	2,1 ± 0,9	2,0 ± 1,1	NS
HOMASEC	(m ± DE)	25,2 ± 14,2	95,7 ± 51,7	<0,05	159,3 ± 105,9	215,8 ± 176,4	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	44,8 ± 16,6	46,7 ± 20,7	NS	40,4 ± 10,2	49,7 ± 13,7	<0,05
<20	n (%)	1 (12,5)	49 (97,8)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
≥20	n (%)	8 (87,5)	1 (2,2)		20 (100)	103 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	42,1 ± 22,0	37,3 ± 29,8	NS	46,1 ± 36,1	34,5 ± 20,8	NS
<20	n (%)	1 (12,5)	12 (24,4)	NS	6 (27,8)	18 (17,7)	NS
≥20	n (%)	8 (87,5)	38 (75,6)		14 (72,2)	85 (82,3)	
<20	n (%)	1 (12,5)	12 (24,4)	NS	6 (27,8)	18 (17,7)	NS
20-30	n (%)	2 (25)	14 (28,9)		2 (11,1)	32 (31,3)	
>30	n (%)	6 (62,5)	24 (46,7)		12 (61,1)	53 (51)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1284,7 ± 390,4	1242,4 ± 421,4	NS	1448,4 ± 553,9	1469,4 ± 373,9	NS
<800	n (%)	1 (14,3)	5 (9,1)	NS	3 (12,5)	3 (3,2)	NS
≥800	n (%)	8 (85,7)	45 (90,9)		17 (87,5)	100 (96,8)	
<5,7	n (%)	1 (14,3)	1 (2,3)	NS	0 (0)	2 (2,2)	NS
≥5,7	n (%)	8 (85,7)	49 (97,7)		20 (100)	101 (97,8)	
Vitamina E /Colesterol	(m ± DE)	10,1 ± 4,3	9,0 ± 3,1	NS	8,5 ± 2,0	8,0 ± 1,9	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	94,7 ± 13,2	97,4 ± 11,9	NS	96,6 ± 9,9	101,5 ± 12,3	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	8,8 ± 6,8	7,6 ± 7,8	NS	4,5 ± 4,3	4,7 ± 4,7	NS
<2,5	n (%)	2 (28,6)	8 (22,7)	NS	3 (31,6)	22 (27)	NS
≥2,5	n (%)	5 (71,4)	31 (77,3)		13 (68,4)	60 (73)	

		FQ			BQ		
		<18,5 kg/m ² (n 9)	≥18,5 kg/m ² (n 50)	p	<20 kg/m ² (n 20)	≥20 kg/m ² (n 103)	p
Osteocalcina	(m ± DE)	5,2 ± 2,5	4,6 ± 2,7	NS	5,5 ± 2,3	4,8 ± 2,5	NS
infracarboxilada							
(ng/ml)							
Osteocalcina	(m ± DE)	25,3 ± 22,1	26,6 ± 26,7	NS	28,5 ± 23,0	31,2 ± 32,4	NS
(ng/ml)							
ucOC/OC (Déficit				NS			NS
de vitK)							
<20%	n (%)	2 (28,6)	16 (42,8)		7 (47,4)	46 (60)	
≥20%	n (%)	5 (71,4)	22 (57,2)		8 (52,6)	31 (40)	
<20%	n (%)	2 (28,6)	16 (42,8)	NS	9 (47,4)	62 (60)	NS
20-50	n (%)	5 (71,4)	16 (42,8)		7 (36,8)	22 (21)	
>50	n (%)	0 (0)	6 (14,4)		4 (15,8)	19 (19)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,61 ± 0,39	0,54 ± 0,30	NS	0,52 ± 0,31	0,52 ± 0,47	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,25 ± 0,36	0,23 ± 0,27	NS	0,34 ± 0,27	0,26 ± 0,35	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	23,6 ± 29,9	6,8 ± 6,2	<0,01	5,7 ± 11,1	4,6 ± 6,4	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según IMC. FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

3.2.- Asociaciones del Índice de Masa Magra con variables clínicas y analíticas en el grupo total

Se valoraron asociaciones entre diferentes variables clínicas y la clasificación de desnutrición según el índice de masa magra (IMM) determinado por plicometría en el grupo de grupo total. Se aplicaron los puntos de corte de la clasificación de la ESPEN: IMM menor a 17 para varones y 15 para mujeres (IMM17/15). Ver tabla 51.a y 51.b.

Hallamos diferencias significativas entre desnutridos vs normales para las variables: sexo, densidad mineral ósea, cantidad mineral ósea, ingesta de calorías, carbohidratos y proteínas por kg de peso e ingesta dietética y de suplementación de vitamina A y E.

Tabla 51.a.- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por pliegues (ESPEN) y asociación con variables clínicas en el grupo total

		Grupo total		p
		IMM≥17/15 Normonutrido (n 107)	IMM<17/15 Desnutrido (n 60)	
Edad	(m ± DE)	38,5 ± 17,7	44,0 ± 18,7	NS
Sexo				<0,001
	Varones n (%)	52 (85,2)	9 (14,8)	
	Mujeres n (%)	55 (51,9)	51 (48,1)	

Resultados

		Grupo total		p
		IMM≥17/15 Normonutrido (n 107)	IMM<17/15 Desnutrido (n 60)	
Reagudizaciones	(m ± DE)	1,9 ± 1,6	2,1 ± 1,7	NS
Reagudizaciones leves	(m ± DE)	1,8 ± 1,5	1,8 ± 1,5	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)	0,2 ± 0,6	0,4 ± 0,8	NS
Broncorrea (ml)	(m ± DE)	21,9 ± 29,2	21,0 ± 18,9	NS
	n (%)	13 (12,5)	15 (23,2)	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	70,4 ± 23,8	66,4 ± 24,5	NS
<40	n (%)	42 (39)	20 (32,8)	NS
40-80	n (%)	53 (49,5)	28 (46,6)	
>80	n (%)	12 (11,4)	12 (20,7)	
FVC (%)	(m ± DE)	76,2 ± 20,3	74,3 ± 20,0	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)	69,3 ± 13,4	69,8 ± 15,1	NS
Bahlla	(m ± DE)	18,2 ± 3	17,1 ± 4,3	NS
Azitromicina	n (%)	41 (38,3)	31 (51,7)	NS
IPE	n (%)	31 (29,3)	24 (39,3)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS
NO	n (%)	84 (78,3)	39 (65,4)	
SI	n (%)	23 (21,7)	21 (34,6)	
Densidad Mineral Ósea	(m ± DE)	1,144 ± 0,195	1,040 ± 0,240	<0,01
T-score	(m ± DE)	-0,4 ± 1,4	-1,0 ± 1,5	<0,05
Z-score	(m ± DE)	-0,2 ± 1,1	-0,4 ± 1,2	NS
Situación DMO				NS
Normal	n (%)	70 (65,3)	35 (58,6)	
Osteopenia	n (%)	27 (25,7)	17 (27,6)	
Osteoporosis	n (%)	10 (8,9)	9 (13,8)	
Bifosfonatos (tratamiento)	n (%)	5 (4,7)	6 (10,2)	NS
Antropometría				
Pliegue tricipital				
percentil	(m ± DE)	40,4 ± 30,6	19,2 ± 19,5	<0,001
mm	(m ± DE)	15,9 ± 7,7	14,7 ± 6,0	NS
Impedanciometría				
Ángulo de fase	(m ± DE)	5,7 ± 0,9	5,0 ± 0,7	<0,01
Densitometría				
CMO (g)	(m ± DE)	2,551 ± 0,555	2,049 ± 0,338	<0,001
DMO (g/cm2)	(m ± DE)	1,151 ± 0,152	1,048 ± 0,211	<0,01
Dinamometría media – JAMAR-	(m ± DE)	30,6 ± 12,8	23,5 ± 6,9	<0,01
Dinamometría máxima – JAMAR-	(m ± DE)	32,3 ± 13,2	24,8 ± 7,2	<0,01
Ajustado por kg de masa magra	(m ± DE)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	NS
Superior a percentil 5	n (%)	74 (88,1)	39 (86,7)	NS
Superior a percentil 10	n (%)	70 (83,3)	36 (80)	NS
Encuesta dietética				
Calorías medias ingeridas	(m ± DE)	2208,9 ± 626,5	2211,7 ± 667,1	NS
Calorías/kg de peso	(m ± DE)	32,2 ± 10,8	43,2 ± 14,5	<0,001
Carbohidratos (%)	(m ± DE)	43,2 ± 6,2	43,9 ± 5,2	NS
H de C/kg de peso	(m ± DE)	3,5 ± 1,4	4,8 ± 1,8	<0,001

		Grupo total		p
		IMM $\geq$ 17/15	IMM<17/15	
		Normonutrido (n 107)	Desnutrido (n 60)	
Proteínas (%)	(m $\pm$ DE)	15,9 $\pm$ 2,9	16,3 $\pm$ 2,4	NS
Proteínas/kg de peso	(m $\pm$ DE)	1,3 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,6	<0,001
Lípidos (%)	(m $\pm$ DE)	40,3 $\pm$ 5,1	38,6 $\pm$ 8,6	NS
Lípidos/kg de peso	(m $\pm$ DE)	1,4 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,7	<0,001
Dieta mediterránea	(m $\pm$ DE)	7,6 $\pm$ 2,1	7,7 $\pm$ 2,4	NS
Vitamina A (UI)	(m $\pm$ DE)	1095,4 $\pm$ 538,9	1357,4 $\pm$ 785,7	NS
Vitamina D (UI)	(m $\pm$ DE)	972,8 $\pm$ 1591,9	1014,7 $\pm$ 1522,2	NS
Vitamina E (mg)	(m $\pm$ DE)	13,8 $\pm$ 6,5	13,3 $\pm$ 6,7	NS
Vitamina K (mcg)	(m $\pm$ DE)	116,2 $\pm$ 139,4	130,4 $\pm$ 100,9	NS
Vitaminas liposolubles:				
dieta + suplementación				
Vitamina A (UI)	(m $\pm$ DE)	2511,8 $\pm$ 3043,4	4028,6 $\pm$ 4396,1	<0,05
Vitamina D (UI)	(m $\pm$ DE)	2213,9 $\pm$ 2263,3	2490,2 $\pm$ 2201,0	NS
Vitamina E (mg)	(m $\pm$ DE)	77,2 $\pm$ 151,8	170,9 $\pm$ 158,2	<0,01

m $\pm$ DE: media $\pm$ desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre IMM $\geq$ 17/15 y IMM<17/15.

*IMM: índice de masa magra. H de C: hidratos de carbono

Observamos diferencias significativas entre desnutridos vs normales para las variables: somatomedina C, HOMAIR y vitamina E/colesterol.

Para los marcadores de remodelado óseo, se realizó el estudio con y sin tratamiento con bifosfonatos, observándose resultados similares sin cambios estadísticos.

Tabla 51.b.- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por pliegues (ESPEN) y asociación con variables analítica en función de la prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por pliegues (ESPEN) en el grupo Grupo total

		Grupo total		
		IMM≥17/15	IMM<17/15	p
		Normonutrido	Desnutrido	
		(n 107)	(n 60)	
Analítica				
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	94,0 ± 33,6	91,5 ± 25,1	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	5,7 ± 0,9	5,8 ± 0,9	NS
Colesterol total (mg/dl)	(m ± DE)	175,6 ± 43,0	164,1 ± 47,4	NS
HDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	56,2 ± 18,1	59,5 ± 16,5	NS
LDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	100,0 ± 30,7	94,5 ± 42,9	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)	99,7 ± 56,3	86,3 ± 41,2	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,5 ± 0,6	7,6 ± 0,6	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	24,0 ± 5,1	22,6 ± 4,8	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	173,6 ± 62,8	204,7 ± 97,1	<0,05
HOMAIR	(m ± DE)	1,9 ± 1,0	1,5 ± 0,8	<0,05

Resultados

		Grupo total		p
		IMM $\geq$ 17/15	IMM<17/15	
		Normonutrido (n 107)	Desnutrido (n 60)	
HOMASEC	(m $\pm$ DE)	183,4 $\pm$ 166,3	130,7 $\pm$ 108,6	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m $\pm$ DE)	48,7 $\pm$ 15,5	46,4 $\pm$ 16,8	NS
<20	n (%)	1 (1)	1 (1,8)	NS
$\geq$20	n (%)	87 (81,4)	47 (78,9)	
<20	n (%)	20 (18,6)	13 (21,1)	NS
20-30	n (%)	35 (33)	14 (22,8)	
>30	n (%)	52 (48,5)	33 (56,1)	
Vitamina E (mg/g)	(m $\pm$ DE)	1349,7 $\pm$ 394,3	1448,9 $\pm$ 449,2	NS
<800	n (%)	7 (7)	3 (5,8)	NS
$\geq$800	n (%)	100 (93)	57 (94,2)	
Vitamina E/Colesterol	(m $\pm$ DE)	8,0 $\pm$ 2,3	9,1 $\pm$ 2,8	<0,01
Tiempo de protrombina (%)	(m $\pm$ DE)	100,5 $\pm$ 12,5	96,8 $\pm$ 11,6	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	6,0 $\pm$ 6,5	5,5 $\pm$ 5,1	NS
<2,5	n (%)	28 (26,2)	17 (29,1)	NS
$\geq$2,5	n (%)	79 (73,8)	43 (70,9)	
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	4,9 $\pm$ 2,7	4,8 $\pm$ 2,2	NS
Osteocalcina (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	32,1 $\pm$ 32,3	27,8 $\pm$ 25,5	NS
ucOC/OC (Déficit de vitK)				
<20%	n (%)	51 (58)	25 (51)	NS
$\geq$20%	n (%)	37 (42)	24 (49)	
<20%	n (%)	51 (58)	25 (51)	NS
20-50	n (%)	22 (25)	19 (38,5)	
>50	n (%)	15 (17)	5 (11,5)	
CTX (mcg/ml)	(m $\pm$ DE)	0,54 $\pm$ 0,47	0,54 $\pm$ 0,31	NS
RANKL (pmol/L)	(m $\pm$ DE)	0,28 $\pm$ 0,36	0,23 $\pm$ 0,26	NS
IL-6 (pg/ml)	(m $\pm$ DE)	5,6 $\pm$ 7,2	7,7 $\pm$ 13,6	NS

m $\pm$ DE: media $\pm$ desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre IMM $\geq$ 17/15 y IMM<17/15.

*IMM: índice de masa magra

Se valoraron asociaciones entre diferentes variables clínicas y la clasificación de desnutrición según el índice de masa magra (IMM) determinado por plicometría en los grupos de FQ y BQ. Ver tablas 52.a y 52.b.

En el grupo de FQ encontramos diferencias significativas entre desnutridos vs normales para las variables: entre la edad, el sexo, presentar mutaciones graves vs leves, el Bahlha, la cantidad mineral ósea, ángulo de fase, somatomedina C y HOMAIR. Al ajustar la dinamometría por kg de masa magra no se obtuvo significación estadística.

Se demostraron diferencias significativas en el grupo de BQ al comparar desnutridos vs normales en el sexo, densidad mineral ósea, ángulo de fase y la ingesta de vitamina E. Al ajustar por kg de masa magra, no encontramos diferencias significativas.

Tabla 52.a .-Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por pliegues (ESPEN) y asociación con variables clínicas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 32)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	P	IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 75)	IMM<17/15 Desnutrido (n 34)	p
Edad	(m $\pm$ DE)	26,1 $\pm$ 6,9	30,7 $\pm$ 8,3	<0,05	38,5 $\pm$ 17,7	43,9 $\pm$ 18,7	NS
Sexo				<0,01			<0,01
Varones	n (%)	19 (79,2)	5 (20,8)		33 (89,2)	4 (10,8)	
Mujeres	n (%)	13 (38,2)	21 (61,8)		42 (58,3)	30 (41,7)	
Reagudizaciones	(m $\pm$ DE)	2,3 $\pm$ 1,8	2,4 $\pm$ 1,9	NS	1,7 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 1,4	NS
Reagudizaciones leves	(m $\pm$ DE)	1,9 $\pm$ 1,5	2,0 $\pm$ 1,7	NS	1,7 $\pm$ 1,5	1,7 $\pm$ 1,3	NS
Reagudizaciones graves	(m $\pm$ DE)	0,4 $\pm$ 0,8	0,4 $\pm$ 0,7	NS	0,1 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,8	NS
	n (%)	7 (22,6)	8 (30,8)	NS	5 (6,1)	6 (16,7)	NS
Broncorrea (ml)	(m $\pm$ DE)	18,4 $\pm$ 19,8	24,8 $\pm$ 20,8	NS	18,3 $\pm$ 17,2	23,4 $\pm$ 32,3	NS
FEV1 (%)	(m $\pm$ DE)	69,5 $\pm$ 23,4	58,3 $\pm$ 26,2	NS	70,8 $\pm$ 24,1	72,4 $\pm$ 21,5	NS
	<40 n (%)	12 (36,7)	5 (20)	NS	30 (40)	14 (42,4)	NS
	40-80 n (%)	16 (50)	13 (48)		37 (49,3)	16 (45,5)	
	>80 n (%)	4 (13,3)	8 (32)		8 (10,7)	4 (12,1)	
FVC (%)	(m $\pm$ DE)	80,3 $\pm$ 20,1	71,2 $\pm$ 21,2	NS	84,6 $\pm$ 20,3	76,6 $\pm$ 17,2	NS
FEV1/FVC (%)	(m $\pm$ DE)	66,3 $\pm$ 16,0	67,0 $\pm$ 17,0	NS	70,5 $\pm$ 12,1	71,8 $\pm$ 13,6	NS
Bahlla	(m $\pm$ DE)	17,6 $\pm$ 2,8	13,6 $\pm$ 4,2	<0,05	18,4 $\pm$ 3,1	19,4 $\pm$ 2,6	NS
Azitromicina	n (%)	19 (59,4)	19 (73,1)	NS	22 (29,3)	12 (35,3)	NS
IPE	n (%)	22 (68,8)	22 (84,6)	NS	3 (4)	0 (0)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS			NS
	NO n (%)	20 (62,5)	11 (44)		66 (88,2)	29 (85,2)	
	SI n (%)	12 (37,5)	15 (56)		9 (11,8)	5 (14,8)	
Densidad Mineral Ósea	(m $\pm$ DE)	1,146 $\pm$ 0,237	1,035 $\pm$ 0,221	NS	1,143 $\pm$ 0,176	1,044 $\pm$ 0,259	<0,05
T-score	(m $\pm$ DE)	-0,2 $\pm$ 1,1	-0,9 $\pm$ 1,4	NS	-0,5 $\pm$ 1,5	-1,2 $\pm$ 1,5	NS
Z-score	(m $\pm$ DE)	-0,2 $\pm$ 1,1	-0,8 $\pm$ 1,2	NS	-0,1 $\pm$ 1,2	-0,1 $\pm$ 1,2	NS
CMO (g)	(m $\pm$ DE)	2,505 $\pm$ 0,543	2,015 $\pm$ 0,354	<0,01	2,569 $\pm$ 0,563	2,072 $\pm$ 0,332	

Resultados

		FQ			BQ		p
		IMM≥17/15 Normonutrido (n 32)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	P	IMM≥17/15 Normonutrido (n 75)	IMM<17/15 Desnutrido (n 34)	
Situación DMO				NS			NS
Normal	n (%)	24 (74,2)	15 (57,7)		46 (61,4)	20 (59,4)	
Osteopenia	n (%)	7 (22,6)	8 (30,8)		20 (27,1)	8 (25)	
Osteoporosis	n (%)	1 (3,2)	3 (11,5)		9 (11,4)	5 (15,6)	
Bifosfonatos (tratamiento)	n (%)	3 (9,4)	4 (15,4)	NS	2 (2,7)	2 (6,1)	NS
Antropometría							
Pliegue tricipital							
percentil	(m ± DE)	30,7 ± 30,4	16,8 ± 15,8	<0,05	40,4 ± 30,6	19,2 ± 19,5	<0,001
mm	(m ± DE)	12,9 ± 7,0	13,4 ± 6,1	NS	15,9 ± 7,7	14,8 ± 5,9	NS
Masa magra (%)	(m ± DE)	76,4 ± 9,1	75,1 ± 7,7	NS	68,8 ± 8,3	70,1 ± 7,6	NS
Masa grasa (%)	(m ± DE)	23,6 ± 9,1	24,9 ± 7,7	NS	31,2 ± 8,3	29,9 ± 7,6	NS
Ángulo de Fase	(m ± DE)	5,7 ± 0,8	5,1 ± 0,7	<0,05	5,7 ± 0,9	5,0 ± 0,7	<0,01
Dinamometría	(m ± DE)	35,2 ± 11,1	24,2 ± 8,4	<0,001	28,2 ± 13,0	22,8 ± 4,9	NS
media –JAMAR-							
Dinamometría	(m ± DE)	36,7 ± 11,4	25,6 ± 8,6	<0,001	29,9 ± 13,6	23,8 ± 5,1	<0,05
máxima –							
JAMAR-							
Ajustado por kg	(m ± DE)	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	NS	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	NS
de masa magra							
Superior a	n (%)	25 (86,2)	20 (83,3)	NS	49 (89,1)	19 (90,5)	NS
percentil 5							
Superior a	n (%)	24 (82,8)	18 (75)	NS	46 (83,6)	18 (85,7)	NS
percentil 10							
Encuesta dietética							
Dieta	(m ± DE)	7,5 ± 2,6	7,1 ± 2,3	NS	7,6 ± 1,8	8,1 ± 2,4	NS
mediterránea							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	1093,5 ± 595,1	1590,3 ± 853,9	NS	1096,0 ± 527,1	1077,9 ± 610,1	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	1084,1 ± 1835,9	1272,8 ± 15698,5	NS	938,8 ± 1529,0	705,0 ± 1456,2	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	18,3 ± 9,0	16,5 ± 7,4	NS	12,4 ± 4,8	9,5 ± 2,8	<0,05
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	122,3 ± 133,4	156,9 ± 115,8	NS	113,4 ± 143,4	94,5 ± 63,3	NS
Vitaminas liposolubles:							
dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	6303,5 ± 4138,6	6487,5 ± 4689,1	NS	1351,1 ± 1137,0	1077,9 ± 610,1	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	3588,1 ± 3359,3	3373,1 ± 2327,3	NS	1793,1 ± 1631,1	1430,6 ± 1512,6	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	261,7 ± 224,4	272,0 ± 112,4	NS	20,8 ± 40,9	49,5 ± 113,7	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	1159,8 ± 2167,3	919,7 ± 731,0	NS	143,2 ± 241,4	266,5 ± 477,9	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según IMM 17/15 según ESPEN.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias. IMM: índice de masa magra

Tabla 52.b.- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por pliegues (ESPEN) y asociación con variables analíticas en pacientes con FQ y BQ

		FQ			BQ		
		IMM≥17/15	IMM<17/15	P	IMM≥17/15	IMM<17/15	p
		Normonutrido (n 32)	Desnutrido (n 26)		Normonutrido (n 75)	Desnutrido (n 34)	
Analítica							
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	105,3 ± 42,3	92,9 ± 22,2	NS	89,6 ± 28,7	90,3 ± 27,5	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	6,1 ± 1,6	6,0 ± 1,1	NS	5,5 ± 0,3	5,6 ± 0,7	NS
Colesterol total (mg/dl)	(m ± DE)	146,8 ± 37,2	136,0 ± 29,4	NS	187,0 ± 39,8	185,5 ± 47,7	NS
HDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	49,0 ± 17,3	52,5 ± 14,0	NS	58,9 ± 17,8	64,9 ± 16,4	NS
LDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	81,9 ± 42,6	68,3 ± 23,9	NS	103,9 ± 26,4	111,1 ± 44,8	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)	96,2 ± 40,3	94,5 ± 41,9	NS	101,1 ± 61,6	80,3 ± 40,2	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,6 ± 0,6	7,7 ± 0,8	NS	7,5 ± 0,5	7,6 ± 0,4	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,5	NS	4,4 ± 0,4	4,4± 0,3	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	23,9 ± 6,6	22,5 ± 6,1	NS	24,1 ± 4,4	22,7 ± 3,7	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	199,5 ± 58,8	261,3 ± 86,1	<0,05	163,8 ± 61,9	166,9 ± 86,0	NS
HOMAIR	(m ± DE)	1,7 ± 0,8	1,1 ± 0,6	<0,05	2,1 ± 1,1	1,9 ± 0,9	NS
HOMASEC	(m ± DE)	102,3 ± 53,7	72,8 ± 49,7	NS	217,9 ± 185,5	192,8 ± 121,3	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	45,9 ± 19,7	47,7 ± 20,9	NS	49,8 ± 13,6	45,3 ± 12,7	NS
<20	n (%)	2 (3,6)	1 (4)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
≥20	n (%)	30 (96,4)	25 (96)		75 (100)	34 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	37,8 ± 35,7	37,0 ±18,6	NS	34,1 ± 20,7	41,3 ± 30,4	NS
<20	n (%)	9 (29,6)	4 (16)	NS	11 (14,3)	9 (25)	NS
≥20	n (%)	23 (70,4)	22 (84)		64 (85,7)	25 (75)	
<20	n (%)	9 (29,6)	4 (16)	NS	11 (14,3)	9 (25)	NS
20-30	n (%)	9 (29,6)	7 (28)		26 (34,3)	6 (18,8)	
>30	n (%)	14 (40,7)	15 (56)		38 (51,4)	19 (56,3)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1217,6 ± 438,7	1292,0 ± 395,5	NS	1401,1 ± 366,0	1564,0 ± 457,4	NS
<800	n (%)	5 (14,3)	2 (4,5)	NS	3 (4,2)	2 (6,7)	NS
≥800	n (%)	27 (85,7)	24 (95,5)		72 (95,8)	32 (93,3)	
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)	8,5 ± 3,0	10,0 ± 3,6	NS	7,7 ± 1,9	8,4 ± 1,9	NS
<5,7	n (%)	1 (3,7)	1 (4,5)	NS	2 (2,9)	0 (0)	NS
≥5,7	n (%)	26 (96,3)	25 (95,5)		73 (97,1)	34 (100)	
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	97,5 ±12,0	96,5 ± 12,4	NS	101,8 ± 12,5	97,1 ± 11,1	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	8,7 ± 8,6	6,7 ± 6,3	NS	4,9 ± 5,2	4,7 ± 4,0	NS
<2,5	n (%)	7 (20,7)	7 (28,6)	NS	21 (28,4)	10 (29,4)	NS
≥2,5	n (%)	25 (79,3)	19 (71,4)		54 (71,6)	24 (70,6)	

Resultados

		FQ			BQ		
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 32)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	P	IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 75)	IMM<17/15 Desnutrido (n 34)	p
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	5,0 $\pm$ 2,8	4,3 $\pm$ 2,5	NS	4,9 $\pm$ 2,6	5,1 $\pm$ 2,0	NS
Osteocalcina (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	27,1 $\pm$ 26,2	26,1 $\pm$ 26,5	NS	34,0 $\pm$ 34,3	28,9 $\pm$ 25,1	NS
ucOC/OC (Déficit de vitK)							
<20%	n (%)	11 (42,9)	8 (40)	NS	40 (63,9)	16 (56,3)	NS
$\geq$ 20%	n (%)	15 (57,1)	13 (60)		22 (36,1)	12 (43,8)	
<20%	n (%)	11 (42,9)	8 (40)	NS	40 (63,9)	16 (56,3)	NS
20-50%	n (%)	10 (39,3)	12 (55)		12 (19,4)	8 (28,1)	
>50%	n (%)	5 (17,9)	1 (5)		10 (16,7)	4 (15,6)	
CTX (mcg/ml)	(m $\pm$ DE)	0,54 $\pm$ 0,24	0,58 $\pm$ 0,39	NS	0,54 $\pm$ 0,53	0,52 $\pm$ 0,26	NS
RANKL (pmol/L)	(m $\pm$ DE)	0,21 $\pm$ 0,27	0,25 $\pm$ 0,30	NS	0,30 $\pm$ 0,39	0,22 $\pm$ 0,23	NS
IL-6 (pg/ml)	(m $\pm$ DE)	7,3 $\pm$ 7,2	11,7 $\pm$ 19,1	NS	4,9 $\pm$ 7,1	5,3 $\pm$ 8,5	NS

m $\pm$ DE: media $\pm$ desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre IMM $\geq$ 17/15 y IMM<17/15.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias. IMM: índice de masa magra

Realizamos asociaciones utilizando el índice de masa magra (IMM) determinado por densitometría (gold estándar) con diferentes variables clínicas en el grupo total. Se establecieron diferentes puntos de corte de índice de masa magra según la clasificación de la ESPEN: IMM igual o superior 17 para varones y 15 para mujeres (IMM17/15) o inferior a este punto de corte. Ver tabla 53.a y 53.b.

Observamos diferencias significativas entre desnutridos vs normales en el grupo total para las variables: sexo, ángulo de fase, ingesta de hidratos de carbono, proteínas, lípidos por kg de peso, glucosa, HbA1c, colesterol total, HDL y tiempo de protrombina. Para la dinamometría se evidenció significación estadística que desapareció tras ajustar por kg de masa magra,.

Tabla 53.a.- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por densitometría (ESPEN) y asociación con variables clínicas en el grupo total

		Grupo total		p
		IMM≥17/15 Normonutrido (n 61)	IMM<17/15 Desnutrido (n 71)	
Edad	(m ± DE)	43,7 ± 17,6	42,6 ± 17,7	NS
Sexo				<0,001
Varones	n (%)	35 (71,7)	14 (28,3)	
Mujeres	n (%)	26 (31,3)	57 (68,8)	
Reagudizaciones	(m ± DE)	1,8 ± 1,4	2,2 ± 1,8	NS
Reagudizaciones leves	(m ± DE)	1,7 ± 1,3	1,9 ± 1,6	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,6	NS
	n (%)	8 (12,5)	13 (18,2)	NS
Broncorrea (ml)	(m ± DE)	24,7 ± 33,9	15,9 ± 13,7	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	69,5 ± 22,7	69,7 ± 25,0	NS
<40	n (%)	20 (33,3)	29 (40,3)	NS
40-80	n (%)	35 (57,9)	30 (41,8)	
>80	n (%)	6 (8,8)	13 (17,9)	
FVC (%)	(m ± DE)	76,6 ± 19,2	75,3 ± 19,4	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)	69,2 ± 12,7	70,4 ± 14,4	NS
Bahlla	(m ± DE)	17,8 ± 3,5	17,9 ± 2,5	NS
Azitromicina	n (%)	25 (41,8)	29 (41,2)	NS
IPE	n (%)	26 (42,9)	18 (25,5)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS
NO	n (%)	44 (71,7)	58 (81,8)	
SI	n (%)	17 (28,3)	13 (18,9)	
Densidad Mineral Ósea	(m ± DE)	1,135 ± 0,163	1,092 ± 0,189	NS
T-score	(m ± DE)	-0,6 ± 1,4	-0,9 ± 1,5	NS
Z-score	(m ± DE)	-0,4 ± 1,1	-0,2 ± 1,2	NS
Situación DMO				NS
Normal	n (%)	38 (61,4)	39 (55,2)	
Osteopenia	n (%)	17 (28,1)	22 (31,3)	
Osteoporosis	n (%)	6 (10,5)	9 (13,4)	
Bifosfonatos (tratamiento)	n (%)	4 (6,9)	5 (7,5)	NS
Antropometría				
Pliegue tricipital				
percentil	(m ± DE)	41,2 ± 30,4	30,0 ± 26,7	<0,05
mm	(m ± DE)	15,4 ± 8,0	16,7 ± 6,2	NS
Masa magra (%)	(m ± DE)	71,5 ± 9,2	69,7 ± 7,6	NS
Masa grasa (%)	(m ± DE)	28,5 ± 9,2	30,3 ± 7,6	NS
Índice de masa magra (kg/talla ²)	(m ± DE)	18,6 ± 2,1	15,5 ± 1,8	<0,001
–ESPEN–				
Impedanciometría				
Masa magra (%)	(m ± DE)	74,0 ± 9,1	72,1 ± 7,8	NS
Masa grasa (%)	(m ± DE)	26,0 ± 9,1	28,8 ± 8,5	NS
Índice de masa magra (kg/talla ²)	(m ± DE)	19,1 ± 2,1	15,8 ± 1,6	<0,001
–ESPEN–				

Resultados

Grupo total				
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 61)	IMM<17/15 Desnutrido (n 71)	p
Ángulo de fase	(m $\pm$ DE)	5,9 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 0,7	<0,001
Densitometría				
CMO (g)	(m $\pm$ DE)	2,621 $\pm$ 0,571	2,191 $\pm$ 0,455	<0,001
DMO (g/cm ²)	(m $\pm$ DE)	1,167 $\pm$ 0,113	1,087 $\pm$ 0,098	<0,001
Masa magra (%)	(m $\pm$ DE)	69,3 $\pm$ 11,4	66,2 $\pm$ 9,0	NS
Masa grasa (%)	(m $\pm$ DE)	30,7 $\pm$ 11,4	33,8 $\pm$ 9,0	NS
Dinamometría media – JAMAR-	(m $\pm$ DE)	33,4 $\pm$ 12,8	23,2 $\pm$ 7,3	<0,001
Dinamometría máxima – JAMAR-	(m $\pm$ DE)	35,1 $\pm$ 13,3	24,5 $\pm$ 7,6	<0,001
Ajustado por kg de masa magra	(m $\pm$ DE)	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	NS
Superior a percentil 5	n (%)	42 (89,4)	48 (87,3)	NS
Superior a percentil 10	n (%)	40 (85,1)	44 (80)	NS
Encuesta dietética				
Calorías medias ingeridas	(m $\pm$ DE)	2317,3 $\pm$ 662,6	2084,0 $\pm$ 610,9	NS
Calorías/kg de peso	(m $\pm$ DE)	32,1 $\pm$ 11,8	36,0 $\pm$ 12,8	NS
Carbohidratos (%)	(m $\pm$ DE)	40,7 $\pm$ 5,7	44,7 $\pm$ 6,2	<0,01
HdeC/kg de peso	(m $\pm$ DE)	3,3 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 1,6	<0,05
Proteínas (%)	(m $\pm$ DE)	17,6 $\pm$ 2,1	15,3 $\pm$ 2,8	<0,001
Proteínas/kg de peso	(m $\pm$ DE)	1,4 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5	<0,01
Lípidos (%)	(m $\pm$ DE)	40,8 $\pm$ 5,3	39,8 $\pm$ 5,3	NS
Lípidos/kg de peso	(m $\pm$ DE)	1,5 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,6	NS
Dieta mediterránea	(m $\pm$ DE)	8,0 $\pm$ 2,3	7,9 $\pm$ 2,0	NS
Vitamina A (UI)	(m $\pm$ DE)	1176,2 $\pm$ 552,2	1121,8 $\pm$ 643,6	NS
Vitamina D (UI)	(m $\pm$ DE)	823,3 $\pm$ 1502,8	1376,8 $\pm$ 1808,4	NS
Vitamina E (mg)	(m $\pm$ DE)	15,3 $\pm$ 7,2	12,2 $\pm$ 6,0	NS
Vitamina K (mcg)	(m $\pm$ DE)	90,8 $\pm$ 72,5	138,3 $\pm$ 166,5	NS
Vitaminas liposolubles: dieta + suplementación				
Vitamina A (UI)	(m $\pm$ DE)	2769,5 $\pm$ 3289,1	2573,0 $\pm$ 3240,1	NS
Vitamina D (UI)	(m $\pm$ DE)	1893,3 $\pm$ 1810,1	2715,0 $\pm$ 2621,9	NS
Vitamina E (mg)	(m $\pm$ DE)	74,6 $\pm$ 117,9	102,0 $\pm$ 145,4	NS
Vitamina K (mcg)	(m $\pm$ DE)	301,4 $\pm$ 527,8	669,9 $\pm$ 1499,1	NS

m $\pm$ DE: media $\pm$ desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre IMM $\geq$ 17/15 y IMM<17/15.

*IMM: índice de masa magra. HdeC: hidratos de carbono

Tabla 53.b.- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por densitometría (ESPEN) y asociación con variables analíticas en el grupo Grupo total

		Grupo total		
		IMM≥17/15	IMM<17/15	p
		Normonutrido	Desnutrido	
		(n 61)	(n 71)	
Analítica				
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	94,5 ± 29,8	86,0 ± 11,7	<0,05
HbA1c (%)	(m ± DE)	5,8 ± 1,2	5,4 ± 0,4	<0,05
Colesterol total (mg/dl)	(m ± DE)	163,1 ± 37,3	179,2 ± 46,3	<0,05
HDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	53,9 ± 16,8	63,4 ± 18,4	<0,01
LDL-c (mg/dl)	(m ± DE)	93,9 ± 31,3	109,2 ± 37,8	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)	96,4 ± 54,7	86,9 ± 41,9	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,5 ± 0,5	7,5 ± 0,6	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	23,3 ± 5,6	23,4 ± 3,8	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	172,8 ± 70,8	186,9 ± 81,4	NS
HOMAIR	(m ± DE)	2,04 ± 1,21	1,63 ± 0,76	NS
HOMASEC	(m ± DE)	191,2 ± 156,8	172,9 ± 167,0	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	46,8 ± 16,3	48,0 ± 15,7	NS
<20	n (%)	1 (1,8)	0 (0)	NS
≥20	n (%)	60 (98,2)	71 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	34,8 ± 27,8	41,7 ± 27,0	NS
<20	n (%)	13 (22)	8 (11,9)	NS
≥20	n (%)	48 (78)	63 (88,1)	
<20	n (%)	13 (22)	8 (11,9)	NS
20-30	n (%)	22 (36)	19 (26,9)	
>30	n (%)	26 (42)	44 (61,2)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1327,5 ± 421,7	1437,2 ± 379,6	NS
<800	n (%)	6 (9,1)	1 (1,7)	NS
≥800	n (%)	55 (90,9)	70 (98,3)	
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)	8,3 ± 2,4	8,2 ± 2,3	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	100,3 ± 10,8	99,9 ± 10,9	<0,05
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	6,5 ± 7,0	5,2 ± 4,8	NS
<2,5	n (%)	14 (23,6)	23 (32,8)	NS
≥2,5	n (%)	47 (76,4)	48 (67,2)	
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m ± DE)	4,4 ± 2,5	5,1 ± 2,5	NS
Osteocalcina (ng/ml)	(m ± DE)	27,7 ± 31,8	36,0 ± 33,2	NS
ucOC/OC (Déficit de vitK)				
<20%	n (%)	33 (54,5)	40 (55,7)	NS
≥20%	n (%)	28 (45,5)	31 (44,3)	
<20%	n (%)	33 (54,5)	40 (55,7)	NS
20-50%	n (%)	21 (29,1)	23 (32,8)	
>50%	n (%)	7 (16,4)	8 (11,5)	

Resultados

		Grupo total		
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 61)	IMM<17/15 Desnutrido (n 71)	p
CTX (mcg/ml)	(m $\pm$ DE)	0,51 $\pm$ 0,51	0,51 $\pm$ 0,33	NS
RANKL (pmol/L)	(m $\pm$ DE)	0,28 $\pm$ 0,38	0,27 $\pm$ 0,29	NS
IL-6 (pg/ml)	(m $\pm$ DE)	6,0 $\pm$ 7,8	4,8 $\pm$ 6,0	NS

m $\pm$ DE: media $\pm$ desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre IMM $\geq$ 17/15 y IMM<17/15.

*IMM: índice de masa magra

Se realizaron asociaciones de la prevalencia de desnutrición de masa magra según IMM17/15 por densitometría con variables clínicas para los subgrupos FQ y BQ, con la clasificación de IMM igual o superior a 17/15 o inferior a este. Ver tablas 54.a y 54.b y Figura 18.

En el grupo de FQ, se pudieron observar diferencias en el sexo, presencia de mutaciones graves, cantidad mineral ósea, ángulo de fase, glucosa y somatomedina C. Aunque inicialmente la dinamometría fue significativa, no se evidenció al ajustar por kg de masa magra.

En el grupo de BQ, se evidenciaron diferencias en las variables: sexo, cantidad mineral ósea, ángulo de fase, glucosa, HbA1c, colesterol total y HDL. Con respecto a la dinamometría, pasó igual que con FQ, al ajustar por kg de masa magra no se evidenció significación estadística.

Tabla 54.a- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por densitometría (ESPEN) y asociación con variables clínicas en los grupos de FQ y BQ

		FQ			BQ		
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 27)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	p	IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 34)	IMM<17/15 Desnutrido (n 45)	p
Edad	(m $\pm$ DE)	32,6 $\pm$ 11,8	28,1 $\pm$ 1,7	NS	49 $\pm$ 17,5	47,9 $\pm$ 17,4	NS
Sexo				<0,05			<0,001
Varones	n (%)	19 (72,2)	7 (27,8)		17 (71,4)	6 (28,6)	
Mujeres	n (%)	8 (31,6)	19 (68,4)		17 (31,1)	39 (68,9)	
Reagudizaciones	(m $\pm$ DE)	2,1 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 2,2	NS	1,5 $\pm$ 1,4	2,1 $\pm$ 1,6	NS
Reagudizaciones leves	(m $\pm$ DE)	1,9 $\pm$ 1,2	1,8 $\pm$ 1,7	NS	1,5 $\pm$ 1,4	2,1 $\pm$ 1,6	NS
Reagudizaciones graves	(m $\pm$ DE)	0,3 $\pm$ 0,7	0,5 $\pm$ 0,9	NS	0,1 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,4	NS

		FQ			BQ		
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 27)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	p	IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 34)	IMM<17/15 Desnutrido (n 45)	p
Broncorrea (ml)	(m $\pm$ DE)	17,1 $\pm$ 14,5	18,7 $\pm$ 18,8	NS	27,9 $\pm$ 39,1	14,9 $\pm$ 11,2	NS
	n (%)	4 (15,8)	9 (33,3)	NS	3 (9,1)	5 (10,8)	NS
FEV1 (%)	(m $\pm$ DE)	66,6 $\pm$ 23,0	63,1 $\pm$ 29,6	NS	70,8 $\pm$ 22,7	72,0 $\pm$ 22,9	NS
	<40 n (%)	8 (27,8)	9 (33,3)	NS	12 (35,9)	19 (42,9)	NS
	40-80 n (%)	15 (55,6)	10 (38,9)		20 (59)	19 (42,9)	
	>80 n (%)	4 (16,7)	7 (27,8)		2 (5,1)	7 (14,3)	
FVC (%)	(m $\pm$ DE)	78,9 $\pm$ 20,6	75,7 $\pm$ 23,8	NS	75,5 $\pm$ 18,7	75,1 $\pm$ 17,8	NS
FEV1/FVC (%)	(m $\pm$ DE)	67,8 $\pm$ 13,9	66,0 $\pm$ 17,9	NS	69,8 $\pm$ 12,3	72,0 $\pm$ 12,7	NS
Bahlla	(m $\pm$ DE)	15,5 $\pm$ 2,3	15,0 $\pm$ 3,7	NS	18,4 $\pm$ 3,5	18,5 $\pm$ 1,7	NS
Azitromicina	n (%)	13 (68,4)	11 (61,1)	NS	11 (28,2)	17 (34)	NS
IPE	n (%)	17 (89,5)	14 (77,8)	NS	1 (4,3)	0 (0)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS			NS
	NO n (%)	14 (52,6)	17 (64,7)		29 (85,2)	40 (88,9)	
	SI n (%)	13 (47,4)	9 (35,3)		5 (14,8)	45 (11,1)	
Densidad Mineral Ósea	(m $\pm$ DE)	1,129 $\pm$ 0,158	1,107 $\pm$ 0,144	NS	1,137 $\pm$ 0,168	1,087 $\pm$ 0,204	NS
T-score	(m $\pm$ DE)	-0,8 $\pm$ 1,4	-0,6 $\pm$ 1,1	NS	-0,5 $\pm$ 1,4	-1,0 $\pm$ 1,7	NS
Z-score	(m $\pm$ DE)	-0,7 $\pm$ 1,1	-0,5 $\pm$ 1,2	NS	-0,3 $\pm$ 1,1	-0,1 $\pm$ 1,6	NS
CMO (g)	(m $\pm$ DE)	2,546 $\pm$ 0,568	2,100 $\pm$ 0,431	<0,05	2,658 $\pm$ 0,576	2,223 $\pm$ 0,463	<0,001
Situación DMO				NS			NS
Normal	n (%)	14 (52,6)	16 (61,1)		22 (65,8)	24 (53,1)	
Osteopenia	n (%)	9 (31,6)	10 (38,9)		9 (26,3)	13 (28,6)	
Osteoporosis	n (%)	4 (15,8)	0 (0)		3 (7,9)	8 (18,4)	
Bifosfonatos (tratamiento)	n (%)	4 (15,8)	1 (5,6)	NS	1 (2,6)	4 (8,2)	NS
Antropometría							
Pliegue tricipital							
percentil	(m $\pm$ DE)	26,2 $\pm$ 25,9	25,7 $\pm$ 27,3	NS	48,9 $\pm$ 30,0	31,6 $\pm$ 26,6	<0,01
mm	(m $\pm$ DE)	11,1 $\pm$ 6,2	14,8 $\pm$ 6,0	NS	17,6 $\pm$ 8,0	17,4 $\pm$ 6,2	NS
Masa magra (%)	(m $\pm$ DE)	77,5 $\pm$ 9,0	73,2 $\pm$ 6,0	NS	68,5 $\pm$ 7,9	68,4 $\pm$ 7,8	NS
Masa grasa (%)	(m $\pm$ DE)	22,5 $\pm$ 9,0	26,8 $\pm$ 6,0	NS	31,5 $\pm$ 7,9	31,6 $\pm$ 7,8	NS
Índice de masa magra (kg/talla²)	(m $\pm$ DE)	18,2 $\pm$ 2,0	15,3 $\pm$ 1,6	<0,001	18,8 $\pm$ 2,2	15,6 $\pm$ 1,8	<0,001
–ESPEN–							
Ángulo de Fase	(m $\pm$ DE)	5,9 $\pm$ 0,7	5,2 $\pm$ 0,9	<0,01	5,9 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,5	<0,001

Resultados

		FQ			BQ		
		IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 27)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	p	IMM $\geq$ 17/15 Normonutrido (n 34)	IMM<17/15 Desnutrido (n 45)	p
Dinamometría media –JAMAR-	(m $\pm$ DE)	35,7 $\pm$ 12,1	25,1 $\pm$ 6,8	<0,01	32,0 $\pm$ 13,2	22,3 $\pm$ 7,4	<0,001
Dinamometría máxima – JAMAR-	(m $\pm$ DE)	37,2 $\pm$ 12,3	26,6 $\pm$ 6,8	<0,01	34,0 $\pm$ 13,9	23,5 $\pm$ 7,7	<0,001
Ajustado por kg de masa magra	(m $\pm$ DE)	0,7 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,1	NS	0,6 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	NS
Superior a percentil 5	n (%)	15 (88,2)	14 (82,4)	NS	27 (90)	34 (89,5)	NS
Superior a percentil 10	n (%)	14 (82,4)	13 (76,5)	NS	26 (86,7)	31 (81,6)	NS
Encuesta dietética							
Dieta mediterránea	(m $\pm$ DE)	7,8 $\pm$ 3,1	7,9 $\pm$ 1,8	NS	8,1 $\pm$ 1,9	7,9 $\pm$ 2,1	NS
Vitamina A (UI)	(m $\pm$ DE)	1258,4 $\pm$ 709,7	1299,8 $\pm$ 844,6	NS	1151,1 $\pm$ 511,6	1047,2 $\pm$ 537,5	NS
Vitamina D (UI)	(m $\pm$ DE)	1347,5 $\pm$ 2357,5	1685,8 $\pm$ 1735,2	NS	663,7 $\pm$ 1160,6	1247,3 $\pm$ 1850,4	NS
Vitamina E (mg)	(m $\pm$ DE)	21,4 $\pm$ 10,1	15,3 $\pm$ 7,7	NS	13,4 $\pm$ 4,9	10,9 $\pm$ 4,7	NS
Vitamina K (mcg)	(m $\pm$ DE)	106,1 $\pm$ 79,1	161,6 $\pm$ 180,6	NS	83,2 $\pm$ 69,5	128,0 $\pm$ 161,7	NS
Vitaminas liposolubles: dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m $\pm$ DE)	7729,8 $\pm$ 3642,4	5634,4 $\pm$ 4366,2	NS	1259,8 $\pm$ 656,2	1289,2 $\pm$ 1287,5	NS
Vitamina D (UI)	(m $\pm$ DE)	2979,9 $\pm$ 2806,7	4359,8 $\pm$ 3332,5	NS	1565,6 $\pm$ 1296,3	2025,2 $\pm$ 1935,8	NS
Vitamina E (mg)	(m $\pm$ DE)	275,7 $\pm$ 74,4	256,9 $\pm$ 141,2	NS	13,4 $\pm$ 4,9	37,1 $\pm$ 87,0	NS
Vitamina K (mcg)	(m $\pm$ DE)	777,4 $\pm$ 756,7	1608,1 $\pm$ 2432,9	NS	83,2 $\pm$ 69,5	256,0 $\pm$ 425,6	NS

m $\pm$ DE: media $\pm$ desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según IMM 17/15 según ESPEN. FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias. IMM: índice de masa magra

Figura 18. Asociación entre masa magra (densitometría) y ángulo de fase

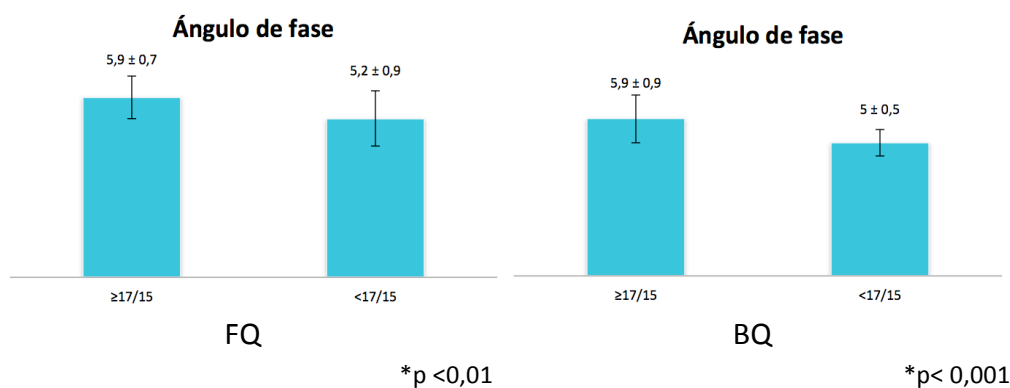


Figura 19. Asociación entre masa magra (densitometría) y dinamometría media

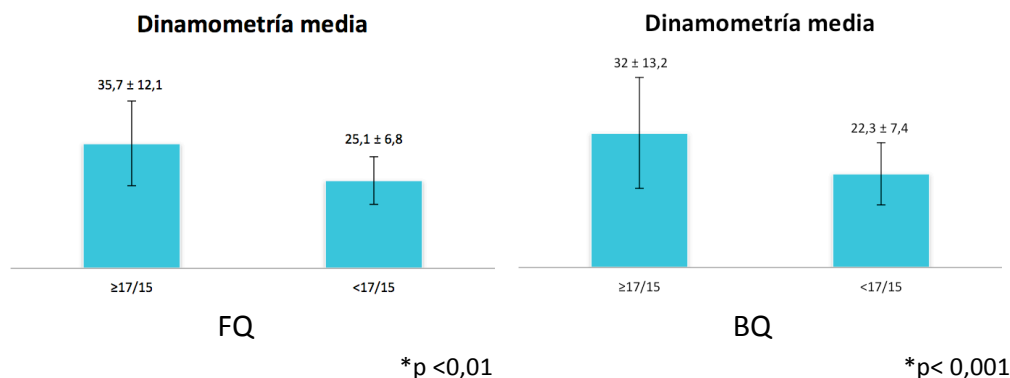


Tabla 54.b.- Prevalencia de desnutrición de masa magra estimada por densitometría (ESPEN) y asociación con variables analíticas en los grupos de FQ y BQ

		FQ			BQ		
		IMM $\geq 17/15$ Normonutrido (n 27)	IMM $< 17/15$ Desnutrido (n 26)	p	IMM $\geq 17/15$ Normonutrido (n 34)	IMM $< 17/15$ Desnutrido (n 45)	p
Analítica							
Glucosa (mg/dl)	(m $\pm$ DE)	111,1 $\pm$ 47,1	87,2 $\pm$ 13,4	<0,05	94,5 $\pm$ 29,8	86,0 $\pm$ 11,7	<0,05
HbA1c (%)	(m $\pm$ DE)	6,4 $\pm$ 1,9	5,4 $\pm$ 0,5	NS	5,8 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 0,4	<0,05
Colesterol total (mg/dl)	(m $\pm$ DE)	138,3 $\pm$ 27,2	135,8 $\pm$ 23,4	NS	163,1 $\pm$ 37,3	179,2 $\pm$ 46,3	<0,05
HDL-c (mg/dl)	(m $\pm$ DE)	46,6 $\pm$ 15,6	52,7 $\pm$ 12,5	NS	53,9 $\pm$ 16,8	63,4 $\pm$ 18,4	<0,01
LDL-c (mg/dl)	(m $\pm$ DE)	74,1 $\pm$ 49,6	61,8 $\pm$ 15,4	NS	93,9 $\pm$ 31,3	109,2 $\pm$ 37,8	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m $\pm$ DE)	96,4 $\pm$ 43,6	91,0 $\pm$ 37,3	NS	96,4 $\pm$ 54,7	86,9 $\pm$ 41,9	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m $\pm$ DE)	7,5 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,7	NS	7,5 $\pm$ 0,5	7,5 $\pm$ 0,6	NS
Albúmina (g/dl)	(m $\pm$ DE)	4,4 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,4	NS	4,4 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m $\pm$ DE)	23,1 $\pm$ 6,9	23,6 $\pm$ 4,3	NS	23,3 $\pm$ 5,6	23,4 $\pm$ 3,8	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m $\pm$ DE)	193,2 $\pm$ 75,4	267,5 $\pm$ 72,9	<0,01	172,8 $\pm$ 70,8	186,9 $\pm$ 81,4	NS
HOMAIR	(m $\pm$ DE)	1,65 $\pm$ 1,02	1,26 $\pm$ 0,53	NS	2,04 $\pm$ 1,21	1,63 $\pm$ 0,76	NS
HOMASEC	(m $\pm$ DE)	102,8 $\pm$ 64,8	92,4 $\pm$ 51,7	NS	191,2 $\pm$ 156,8	172,9 $\pm$ 167,0	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m $\pm$ DE)	46,9 $\pm$ 23,5	51,6 $\pm$ 22,1	NS	46,8 $\pm$ 16,3	48,0 $\pm$ 15,7	NS
<20	n (%)	2 (5,9)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
≥ 20	n (%)	25 (94,1)	26 (100)		34 (100)	45 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m $\pm$ DE)	40,1 $\pm$ 47,2	39,5 $\pm$ 19,1	NS	32,7 $\pm$ 15,4	42,5 $\pm$ 29,5	NS
<20	n (%)	10 (35,7)	4 (16,7)	NS	7 (16,7)	5 (10,2)	NS
≥ 20	n (%)	17 (64,3)	22 (83,3)		32 (83,3)	45 (89,8)	
<20	n (%)	10 (35,7)	4 (16,7)	NS	7 (16,7)	5 (10,2)	NS
20-30	n (%)	10 (35,7)	7 (27,8)		12 (36,1)	12 (26,5)	
>30	n (%)	7 (28,6)	15 (71,4)		15 (47,2)	28 (63,3)	

Resultados

		FQ			BQ		
		IMM≥17/15 Normonutrido (n 27)	IMM<17/15 Desnutrido (n 26)	p	IMM≥17/15 Normonutrido (n 34)	IMM<17/15 Desnutrido (n 45)	p
Vitamina E	(m ± DE)	1187,1 ± 462,1	1324,7 ± 436,8	NS	1327,5 ± 421,7	1437,1 ± 379,6	NS
(mg/g)							
<800	n (%)	5 (17,6)	0 (0)	NS	2 (5,3)	1 (2,2)	NS
≥800	n (%)	22 (82,4)	26 (100)		32 (94,7)	44 (97,8)	
Vitamina	(m ± DE)	8,9 ± 3,2	9,9 ± 3,3	NS	8,3 ± 2,4	8,2 ± 2,3	NS
E/Colesterol							
<5,7	n (%)	0 (0)	0 (0)	NS	0 (0)	1 (2,2)	NS
>5,7	n (%)	27 (100)	26 (100)		34 (100)	44 (97,8)	
Tiempo de	(m ± DE)	96,1 ± 14,0	98,3 ± 9,9	NS	102,2 ± 8,4	100,5 ± 11,4	
protrombina							
(%)							
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	11,8 ± 9,8	6,9 ± 6,6	NS	6,5 ± 7,0	5,2 ± 4,8	NS
<2,5	n (%)	5 (17,6)	9 (33,3)	NS	9 (26,3)	14 (32,7)	NS
≥2,5	n (%)	22 (82,4)	17 (66,7)		25 (73,7)	31 (67,3)	
Osteocalcina	(m ± DE)	5,0 ± 2,7	4,0 ± 2,5	NS	4,4 ± 2,5	5,1 ± 2,5	NS
infracarboxilada							
(ng/ml)							
Osteocalcina	(m ± DE)	21,7 ± 28,0	29,7 ± 32,3	NS	27,7 ± 31,8	36,0 ± 33,2	NS
(ng/ml)							
ucOC/OC							
(Déficit de vitK)							
<20%	n (%)	5 (17,6)	12 (46,7)	NS	25 (71,1)	26 (58,7)	NS
≥20%	n (%)	22 (82,4)	14 (53,3)		9 (28,9)	19 (41,3)	NS
ucOC/OC							
(Déficit de vitK)							
<20%	n (%)	5 (17,6)	12 (46,7)	NS	25 (71,1)	26 (58,7)	NS
20-50%	n (%)	16 (58,8)	10 (40)		5 (15,8)	14 (30,4)	
>50%	n (%)	6 (23,5)	4 (13,3)		4 (13,2)	5 (10,9)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,48 ± 0,23	0,52 ± 0,42	NS	0,51 ± 0,51	0,51 ± 0,33	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,22 ± 0,22	0,33 ± 0,37	NS	0,28 ± 0,38	0,27 ± 0,29	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	6,5 ± 4,3	9,2 ± 9,6	NS	6,0 ± 7,8	4,8 ± 6,0	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre IMM≥17/15 y IMM<17/15.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias. IMM: índice de masa magra

3.3.-Prevalencia de déficit de vitamina K (Osteocalcina infracarboxilada/Osteocalcina total) y asociación con variables clínicas y analíticas

Se estudiaron a 137 pacientes, de los cuales 80 (58,4) tuvieron osteocalcina carboxilada expresada en porcentaje: ucOC/OC<20% y 57 (41,6)≥20%. A su vez se dividieron en FQ (38 pacientes) y BQ (99). Fueron realizadas asociaciones de ucOC/OC con las diferentes variables clínicas. Ver tabla 55.a. y 55.b.

De los pacientes con FQ, se hallaron diferencias entre ucOC/OC<20% y ucOC/OC≥20% en las reagudizaciones, FEV1% (<40%, 40-80% y >80%), FVC%, azitromicina y la cantidad mineral ósea. No se demostraron diferencias significativas en mutaciones leves/graves. No encontramos diferencias significativas en ninguna de las variables analíticas estudiadas.

En el grupo de BQ, se evidenciaron diferencias entre los sujetos con ucOC/OC<20% y los que tenían ucOC/OC≥20% en las siguientes variables: FEV1% (<40%, 40-80% y >80%), Bahlla, presentar hepatopatía, la cantidad mineral ósea y la ingesta dietética y de suplementación de vitamina D. Se asociaron mayores niveles de ucOC/OC≥20% con presentar PIVKA-II≥2,5 ng/ml.

Tabla 55.a- Prevalencia de déficit de vitamina K en función del cociente ucOC/OC y asociación con variables clínicas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		<20% (n 18)	≥20% (n 22)	p	<20% (n 62)	≥20% (n 35)	p
Edad	(m ± DE)	27,4 ± 7,6	30,3 ± 11,4		51,3 ± 18,9	49,5 ± 18,9	NS
Sexo				NS			NS
Varones	n (%)	6 (35)	12 (51,7)		21 (35,8)	12 (35,4)	
Mujeres	n (%)	12 (65)	10 (48,3)		41 (64,2)	23 (64,6)	
Reagudizaciones	(m ± DE)	1,7 ± 1,9	3,0 ± 1,8	<0,05	1,6 ± 1,2	1,8 ± 1,3	NS
Reagudizaciones leves	(m ± DE)	1,4 ± 1,8	2,3 ± 1,4	NS	1,5 ± 1,2	1,7 ± 1,2	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)	0,3 ± 0,6	0,7 ± 1,0	NS	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,8	NS
	n (%)	3 (18,8)	8 (36,4)	NS	6 (10)	5 (12,9)	NS
Broncorrea (ml)	(m ± DE)	21,1 ± 20,5	26,7 ± 26,1	NS	19,4 ± 18,0	25,1 ± 33,0	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	75,1 ± 25,9	59,7 ± 22,9	NS	67,0 ± 21,6	72,4 ± 25,8	NS
	<40 n (%)	10 (56,3)	3 (14,3)	<0,05	17 (27,9)	19 (52,9)	<0,01
	40-80 n (%)	6 (31,3)	15 (66,7)		41 (65,6)	9 (26,5)	
	>80 n (%)	2 (12,5)	4 (19)		4 (6,6)	7 (20,6)	

Resultados

		FQ			BQ		
		<20% (n 18)	≥20% (n 22)	p	<20% (n 62)	≥20% (n 35)	p
FVC (%)	(m ± DE)	84,2 ± 22,4	67,4 ± 21,4	<0,05	71,5 ± 17,7	74,1 ± 22,2	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)	66,9 ± 19,6	71,6 ± 9,6	NS	69,1 ± 12,3	73,5 ± 13,4	NS
Bahlla	(m ± DE)	18,0 ± 3,9	14,6 ± 4,4	NS	17,9 ± 2,7	19,9 ± 3,0	<0,05
Azitromicina	n (%)	8 (47,1)	17 (77,3)	<0,05	24 (38,1)	10 (28,6)	NS
IPE	n (%)	12 (64,7)	15 (68,2)	NS	0 (0)	1 (3,2)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS			NS
NO	n (%)	13 (76,5)	12 (52,4)		37 (86)	21 (80,8)	
SI	n (%)	5 (23,5)	10 (47,6)		6 (14)	5 (19,2)	
Hepatopatía				NS			<0,01
No	n (%)	14 (81,3)	15 (68,2)		62 (100)	28 (79,2)	
Leve	n (%)	4 (18,8)	5 (22,7)		0 (0)	7 (20,8)	
Moderada	n (%)	0 (0)	1 (4,5)		0 (0)	0 (0)	
Severa	n (%)	0 (0)	1 (4,5)		0 (0)	0 (0)	
Densidad Mineral Ósea	(m ± DE)	1,167 ± 0,139	1,178 ± 0,153	NS	1,156 ± 0,181	1,112 ± 0,243	NS
T-score	(m ± DE)	-0,1 ± 1,1	-0,01 ± 1,0	NS	-0,4 ± 1,5	-0,9 ± 1,8	NS
Z-score	(m ± DE)	-0,2 ± 1,1	-0,1 ± 1,1	NS	0,2 ± 1,2	-0,2 ± 1,5	NS
CMO (g)	(m ± DE)	2,097 ± 0,290	2,496 ± 0,620	<0,05	2,536 ± 0,558	2,254 ± 0,509	<0,05
Situación DMO				NS			NS
Normal	n (%)	14 (77,7)	19 (86,4)		40 (63,8)	23 (66,7)	
Osteopenia	n (%)	4 (22,3)	2 (9,1)		16 (25,9)	7 (20)	
Osteoporosis	n (%)	0 (0)	1 (4,5)		6 (10,3)	5 (13,3)	
Bifosfonatos (Tratamiento OTP)				NS			NS
NO	n (%)	15 (85)	20 (89,7)		59 (95,5)	34 (97,9)	
SI	n (%)	3 (15)	2 (10,3)		3 (4,5)	1 (2,1)	
Antropometría							
IMC	(m ± DE)	22,9 ± 3,5	22,0 ± 4,0	NS	25,2 ± 5,0	24,2 ± 4,7	NS
Índice de masa magra (kg/talla²)	(m ± DE)	16,4 ± 2,0	16,8 ± 2,5	NS	17,0 ± 2,7	16,7 ± 2,6	NS
-ESPEN-							
Densitometría							
Índice de masa magra (kg/talla²)	(m ± DE)	15,2 ± 1,9	16,5 ± 2,4	NS	16,0 ± 2,6	15,4 ± 2,0	NS
-ESPEN-							
Ángulo de Fase	(m ± DE)	5,4 ± 0,2	5,5 ± 0,9	NS	5,4 ± 0,9	5,7 ± 0,8	NS
Encuesta dietética							
Dieta mediterránea	(m ± DE)	7,5 ± 2,0	6,6 ± 2,7	NS	7,8 ± 2,2	7,8 ± 1,4	NS
Calorías/kg de peso	(m ± DE)	41,7 ± 13,5	49,1 ± 12,5	NS	29,2 ± 10,5	30,5 ± 8,2	NS

		FQ			BQ		
		<20% (n 18)	≥20% (n 22)	p	<20% (n 62)	≥20% (n 35)	p
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	993,9 ± 682,0	1473,2 ± 660,6	NS	1037,1 ± 517,5	1023,7 ± 441,2	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	1094,7 ± 1327,0	623,0 ± 1102,4	NS	1382,9 ± 1800,9	252,0 ± 391,8	<0,05
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	14,9 ± 8,4	16,1 ± 5,8	NS	11,8 ± 4,6	11,6 ± 5,4	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	137,7 ± 159,0	150,5 ± 127,4	NS	101,8 ± 98,3	125,7 ± 173,6	NS
Vitaminas liposolubles: dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	5255,0 ± 4664,1	6307 ± 4707,6	NS	1357,6 ± 1251,8	1023,7 ± 441,2	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	3485,7 ± 3279,4	2295,6 ± 1963,7	NS	2312,7 ± 1767,4	995,7 ± 752,6	<0,01
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	229,3 ± 139,9	263,8 ± 224,6	NS	32,5 ± 62,1	11,6 ± 5,4	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	587,6 ± 709,4	1433,8 ± 2339,1	NS	222,7 ± 404,0	125,7 ± 173,6	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según ucOC/OC

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

Resultados

Tabla 55.b- - Prevalencia de déficit de vitamina K en función del cociente ucOC/OC y asociación con variables analíticas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		<20%	≥20%	p	<20%	≥20%	P
		(n 18)	(n 22)		(n 62)	(n 35)	
Analítica							
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	100,2 ± 35,0	103,4 ± 45,0	NS	91,0 ± 34,9	89,9 ± 16,3	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	5,7 ± 1,1	6,1 ± 1,3	NS	5,6 ± 0,5	5,6 ± 0,6	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,5 ± 0,6	7,8 ± 0,6	NS	7,5 ± 0,4	7,6 ± 0,6	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3	NS	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	23,0 ± 3,7	20,6 ± 5,6	NS	23,3 ± 4,2	23,7 ± 4,5	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	241,3 ± 79,6	215,5 ± 86,6	NS	170,1 ± 77,2	160,1 ± 78,5	NS
IgG (mg/dl)	(m ± DE)	1314,9 ± 388,2	1495,7 ± 407,1	NS	1192,1 ± 325,6	1211,3 ± 339,1	NS
HOMAIR	(m ± DE)	1,47 ± 0,69	1,54 ± 0,91	NS	1,99 ± 0,90	1,96 ± 1,31	NS
HOMASEC	(m ± DE)	87,5 ± 42,1	111,7 ± 67,0	NS	200,8 ± 142,7	250,5 ± 233,7	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	50,2 ± 25,4	40,4 ± 16,3	NS	48,6 ± 13,4	47,7 ± 16,3	NS
<20	n (%)	0 (0)	2 (9,5)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
≥20	n (%)	18 (100)	20 (90,5)		62 (100)	35 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	41,3 ± 22,4	40,0 ± 39,6	NS	34,7 ± 18,4	37,2 ± 30,8	NS
<20	n (%)	4 (20)	6 (28,6)	NS	10 (15,5)	9 (26,5)	NS
≥20	n (%)	14 (80)	16 (71,4)		52 (84,5)	26 (73,5)	
<20	n (%)	4 (20)	6 (28,6)	NS	10 (15,5)	9 (26,5)	NS
20-30	n (%)	5 (26,7)	6 (28,6)		18 (29,3)	11 (32,4)	
>30	n (%)	9 (53,3)	10 (42,9)		34 (55,2)	14 (41,2)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1250,0 ± 447,6	1125,8 ± 340,5	NS	1464,7 ± 388,2	1461,8 ± 480,8	NS
<800	n (%)	1 (8,3)	3 (15)	NS	1 (1,7)	3 (9,4)	NS
≥800	n (%)	16 (91,7)	19 (85)		61 (98,3)	32 (90,6)	
<5,7	n (%)	1 (8,3)	1 (5,6)	NS	1 (1,7)	1 (3,3)	NS
≥5,7	n (%)	17 (91,7)	21 (94,4)		61 (98,3)	34 (96,7)	
Vitamina E /Colesterol	(m ± DE)	8,4 ± 3,5	8,7 ± 3,0	NS	8,1 ± 1,6	8,2 ± 2,5	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	98,3 ± 11,6	94,1 ± 10,9	NS	98,4 ± 12,4	101,0 ± 10,3	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	6,2 ± 5,7	7,8 ± 7,7	NS	4,1 ± 5,2	5,0 ± 3,7	NS
<2,5	n (%)	4 (22,3)	5 (24,1)	NS	23 (37,3)	6 (16,7)	<0,05
≥2,5	n (%)	14 (77,7)	17 (75,9)		38 (62,7)	29 (83,3)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,65 ± 0,37	0,54 ± 0,27	NS	0,54 ± 0,48	0,51 ± 0,46	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,3 ± 0,36	0,24 ± 0,25	NS	0,29 ± 0,36	0,25 ± 0,34	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	8,6 ± 8,5	11,0 ± 18,1	NS	4,9 ± 7,4	6,0 ± 8,9	NS
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	5,4 ± 8,6	12,2 ± 15,7	NS	6,1 ± 9,8	6,5 ± 9,7	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según ucOC/OC.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

3.4.- Prevalencia de déficit de vitamina K (en función de valores de PIVKA-II) y asociación con variables clínicas y analíticas

Se estudiaron a 171 pacientes, de los cuales presentaban FQ 56 y BQ 123. Fueron realizadas asociaciones de PIVKA-II con las diferentes variables clínicas. Ver tabla 56.a. y 56.b.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo de FQ entre los pacientes con PIVKA-II <2,5 ng/ml y los que presentaban niveles de PIVKA-II ≥2,5 ng/ml en los que recibían suplementación con vitamina K –los sujetos que estaban suplementados tenían cifras inferiores de PIVKA-II. También encontramos diferencias en el tiempo de protrombina y en los niveles de vitamina A. No se hallaron diferencias significativas con la presencia de mutaciones graves.

En los pacientes con BQ, su pudieron observar diferencias significativas en las reagudizaciones, la ingesta de dietética de vitamina K (no se evidenció al considerar también la suplementación), los niveles de prealbúmina, tiempo de protrombina y osteocalcina total. También observamos que había un mayor número de pacientes que presentaban ucOC/OC ≥20% en el grupo de pacientes con PIVKA-II ≥2,5 ng/ml.

Tabla 56.a- Prevalencia de déficit de vitamina K (en función de valores de PIVKA-II) y asociación con variables clínicas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		<2,5 (n 13)	≥2,5 (n 43)	p	<2,5 (n 34)	≥2,5 (n 89)	p
Edad	(m ± DE)	28,4 ± 8,4	29,5 ± 9,7	NS	47,7 ± 19,3	50,2 ± 18,6	NS
Sexo				NS			NS
Varones	n (%)	5 (41,7)	20 (46,2)		10 (30,3)	32 (35,6)	
Mujeres	n (%)	8 (58,3)	23 (53,8)		24 (69,7)	57 (64,4)	
Reagudizaciones	(m ± DE)	2,7 ± 2,4	2,2 ± 1,6	NS	2,2 ± 1,3	1,5 ± 1,3	<0,05
Reagudizaciones leves	(m ± DE)	2,3 ± 2,0	1,7 ± 1,4	NS	2,0 ± 1,4	1,5 ± 1,3	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)	0,3 ± 0,8	0,5 ± 0,8	NS	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,6	NS
	n (%)	2 (16,7)	14 (31,6)	NS	4 (13)	8 (9,1)	NS
Broncorrea (ml)	(m ± DE)	21,3 ± 22,2	20,6 ± 20,7	NS	22,1 ± 22,4	20,4 ± 29,2	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	66,4 ± 26,0	64,3 ± 25,8	NS	71,9 ± 22,5	70,7 ± 23,5	NS
	n (%)						
<40	n (%)	5 (36,4)	13 (29,7)	NS	12 (34,4)	40 (44,7)	NS
40-80	n (%)	6 (45,5)	21 (48,6)		20 (59,4)	38 (42,4)	
>80	n (%)	2 (18,2)	9 (21,6)		2 (6,3)	11 (12,9)	

Resultados

		FQ		p	BQ		p
		<2,5 (n 13)	≥2,5 (n 43)		<2,5 (n 34)	≥2,5 (n 89)	
FVC (%)	(m ± DE)	72,6 ± 23,9	76,5 ± 21,3	NS	73,8 ± 16,3	75,6 ± 20,2	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)	74,8 ± 14,6	65,1 ± 16,7	NS	72,8 ± 12,9	75,6 ± 20,2	NS
Bahlla	(m ± DE)	15 ± 7,1	15,7 ± 3,4	NS	18,2 ± 2,9	19,1 ± 2,9	NS
Azitromicina	n (%)	8 (58,3)	31 (71,8)	NS	14 (42,4)	25 (27,6)	NS
IPE	n (%)	9 (66,7)	33 (76,9)	NS	1 (4,2)	1 (1,5)	NS
Alteración del metabolismo hidrocarbonado				NS			NS
NO	n (%)	9 (66,7)	22 (51,2)		30 (88)	75 (84,1)	
SI	n (%)	4 (33,3)	21 (48,8)		4 (12)	14 (15,9)	
Hepatopatía				NS			NS
No	n (%)	11 (81,8)	33 (75,7)		32 (94,7)	80 (89,8)	
Leve	n (%)	2 (15,4)	9 (21,6)		2 (5,3)	9 (10,2)	
Moderada	n (%)	0 (0)	1 (2,7)		0 (0)	0 (0)	
Severa	n (%)	1 (2,4)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Densidad Mineral Ósea	(m ± DE)	1,162 ± 0,169	1,083 ± 0,266	NS	1,156 ± 0,185	1,098 ± 0,235	NS
T-score	(m ± DE)	-0,1 ± 1,2	-0,5 ± 1,1	NS	-0,5 ± 1,4	-0,7 ± 1,7	NS
Z-score	(m ± DE)	-0,1 ± 1,3	-0,5 ± 1,1	NS	-0,1 ± 1,1	-0,7 ± 1,7	NS
CMO (g)	(m ± DE)	2,256 ± 0,589	2,239 ± 0,533	NS	2,386 ± 0,525	2,418 ± 0,551	
Situación DMO				NS			NS
Normal	n (%)	10 (75)	29 (68,4)		22 (65,6)	52 (58,4)	
Osteopenia	n (%)	3 (25)	10 (23,7)		8 (21,9)	25 (28,6)	
Osteoporosis	n (%)	0 (0)	4 (7,9)		4 (12,5)	12 (13)	
Bifosfonatos (Tratamiento OTP)				NS			NS
NO	n (%)	12 (91,7)	37 (87,2)		32 (93,9)	87 (97,7)	
SI	n (%)	1 (8,3)	6 (12,8)		2 (6,1)	2 (2,3)	
Antropometría							
IMC		22,1 ± 3,9	22,2 ± 3,7	NS	23,6 ± 4,0	25,2 ± 4,9	NS
Índice de masa magra (kg/talla²) –ESPEN–	(m ± DE)	16,3 ± 2,2	16,9 ± 2,4		16,4 ± 2,1	17,0 ± 2,8	NS
Densitometría							
Índice de masa magra (kg/talla²) –ESPEN–	(m ± DE)	15,2 ± 2,1	16,8 ± 2,5	NS	15,4 ± 1,9	15,9 ± 2,5	NS
Ángulo de Fase	(m ± DE)	5,3 ± 1,2	5,5 ± 0,8	NS	5,1 ± 0,8	5,6 ± 0,8	NS
Encuesta dietética							
Dieta mediterránea	(m ± DE)	6,9 ± 2,3	7,3 ± 2,4	NS	8,3 ± 2,1	7,5 ± 2,0	NS
Calorías/kg de peso	(m ± DE)	51,7 ± 13,9	44,7 ± 11,4	NS	29,1 ± 9,3	30,6 ± 9,7	NS

		FQ			BQ		
		<2,5 (n 13)	≥2,5 (n 43)	p	<2,5 (n 34)	≥2,5 (n 89)	p
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	1331,9 ± 861,6	1357,4 ± 756,5	NS	1000,8 ± 446,7	1121,4 ± 559,0	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	1228,6 ± 1231,8	1116,9 ± 2006,2	NS	864,2 ± 1466,6	907,4 ± 1520,9	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	17,2 ± 6,6	17,0 ± 9,2	NS	11,5 ± 5,6	11,9 ± 4,4	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	176,1 ± 191,6	132,7 ± 100,0	NS	79,3 ± 58,2	133,8 ± 158,2	<0,05
Vitaminas liposolubles: dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	6750,6 ± 4582,9	6389,9 ± 4766,4	NS	1000,8 ± 446,7	1366,5 ± 1129,9	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	3585,2 ± 1524,4	3139,1 ± 3302,4	NS	1774,4 ± 1625,7	1718,8 ± 1580,4	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	253,5 ± 137,2	248,5 ± 183,6	NS	11,5 ± 5,6	35,6 ± 76,9	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	2278,0 ± 2978,5	766,3 ± 739,2	<0,05	199,8 ± 397,6	164,3 ± 259,5	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según PIVKA-II

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

Tabla 56.b- Prevalencia de déficit de vitamina K (en función de valores de PIVKA-II) y asociación con variables analíticas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		<2,5 (n 13)	≥2,5 (n 43)	p	<2,5 (n 34)	≥2,5 (n 89)	p
Análítica							
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	93,3 ± 13,9	103,8 ± 42,3	NS	83,5 ± 8,6	94,0 ± 34,0	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	6,6 ± 2,7	6,0 ± 1,0	NS	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,7	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,8 ± 0,8	7,6 ± 0,7	NS	7,4 ± 0,5	7,5 ± 0,5	NS
Albumina (g/dl)	(m ± DE)	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,4	NS	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4	NS
Prealbumina (mg/dl)	(m ± DE)	21,3 ± 7,0	23,4 ± 6,2	NS	22,4 ± 3,2	24,2 ± 4,6	<0,05
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	217,4 ± 89,5	231,1 ± 80,9	NS	178,7 ± 81,4	159,3 ± 69,3	NS
IgG (mg/dl)	(m ± DE)	1553,9 ± 572,3	1347,6 ± 327,7	NS	1180,6 ± 263,9	1200 ± 344,9	NS
HOMAIR	(m ± DE)	1,26 ± 0,81	1,47 ± 0,73	NS	1,59 ± 0,89	2,11 ± 1,06	NS
HOMASEC	(m ± DE)	71,0 ± 38,1	101,3 ± 57,2	NS	193,7 ± 107,7	210,7 ± 185,8	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	48,8 ± 33,4	45,6 ± 15,2	NS	44,9 ± 11,8	49,5 ± 14,1	NS
<20	n (%)	2 (16,7)	0 (0)	<0,05	0 (0)	(0)	NS
≥20	n (%)	11 (83,3)	43 (100)		34 (100)	89 (100)	

Resultados

		FQ			BQ		
		<2,5	≥2,5	p	<2,5	≥2,5	p
		(n 13)	(n 43)		(n 34)	(n 89)	
25-OH-Vitamina D	(m ± DE)	39,3 ± 21,2	37,9 ± 32,6	NS	38,1 ± 30,7	35,4 ± 21,2	NS
(mcg/dl)							
<20	n (%)	2 (9,1)	11 (25,7)	NS	5 (13,3)	20 (22)	NS
≥20	n (%)	11 (90,9)	32 (74,3)		29 (86,7)	69 (78)	
<20	n (%)	1 (9,1)	11 (25,7)	NS	5 (13,3)	20 (22)	NS
20-30	n (%)	7 (50,9)	12 (28,6)		10 (30)	24 (26,8)	
>30	n (%)	5 (40)	20 (45,7)		19 (56,7)	46 (51,2)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1268,0 ± 469,1	1188,5 ± 412,9	NS	1487,9 ± 364,8	1462,0 ± 418,5	NS
<800	n (%)	2 (16,7)	4 (9,7)	NS	0 (0)	6 (6,3)	NS
≥800	n (%)	11 (83,3)	39 (90,3)		34 (100)	83 (93,7)	
<5,7	n (%)	1 (8,3)	1 (3,3)	NS	0 (0)	2 (2,6)	NS
≥5,7	n (%)	12 (91,7)	33 (96,7)		34 (100)	87 (97,4)	
Vitamina E /Colesterol	(m ± DE)	10,4 ± 4,4	8,4 ± 2,6	NS	8,5 ± 1,6	7,9 ± 2,1	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	98,8 ± 10,3	91,2 ± 13,3	<0,05	102,2 ± 12,1	95,5 ± 10,3	<0,01
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m ± DE)	3,4 ± 2,4	5,1 ± 2,7	NS	4,9 ± 2,4	4,9 ± 2,5	NS
Osteocalcina total (ng/ml)	(m ± DE)	22,5 ± 31,2	27,7 ± 24,3	NS	43,7 ± 39,3	25,8 ± 25,3	<0,01
ucOC/OC				NS			<0,05
<20%	n (%)	5 (41,7)	17 (40,5)		26 (75,8)	46 (51,2)	
≥20%	n (%)	8 (58,3)	26 (59,5)		8 (24,2)	43 (48,8)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,64 ± 0,44	0,53 ± 0,25	NS	0,53 ± 0,42	0,51 ± 0,46	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,30 ± 0,31	0,21 ± 0,27	NS	0,29 ± 0,30	0,26 ± 0,36	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	14,1 ± 24,9	7,7 ± 7,4	NS	3,2 ± 3,8	5,4 ± 8,1	NS
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	14,2 ± 21,7	7,2 ± 8,9	NS	3,3 ± 6,1	6,9 ± 10,5	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según PIVKA-II.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

3.5.- Suplementación con vitamina D y variables clínicas y analíticas

Se estudiaron 182 pacientes con BQ (FQ y no FQ), de los cuales 101 (55,5%) estaban suplementados con vitamina D por presentar niveles de vitamina d bajos o bien osteoporosis u osteopenia y no lo estaban 81 (45,5%) pacientes.

Los pacientes suplementados tuvieron una ingesta total de vitaminas liposolubles significativamente superior a los que no lo hicieron. Se demostró una mayor prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en los suplementados con

vitamina D. Los sujetos que estaban suplementados tenían un inferior Z-score y mayor prevalencia de osteopenia, aunque no de osteoporosis. Además, se observó que los pacientes que más reagudizaciones graves tenían estaban suplementados. Se encontraron diferencias significativas entre los sujetos con y sin suplementación con vitamina D, para las variables: colesterol total, HDL, proteínas totales, prealbúmina, somatomedina C y HOMASEC. También hallamos que los sujetos suplementados con vitamina D tenían niveles analíticos de vitamina A y vitamina E/colesterol más elevados. Los niveles de 25-OH-vitamina D fueron superiores en los sujetos suplementados con vitamina D (ver tabla 57).

Tabla 57.- Suplementación con vitamina D y datos de laboratorio en grupo total

			Grupo total		
			No vitamina D	Vitamina D	p
			(n 81)	(n 101)	
Analítica					
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)		87,9 ± 21,0	97,5 ± 35,4	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)		5,6 ± 0,6	5,8 ± 1,1	NS
Colesterol total (mg/dl)	(m ± DE)		182,6 ± 43,9	166,3 ± 45,0	<0,05
HDL-c (mg/dl)	(m ± DE)		62,6 ± 19,7	55,3 ± 17,2	<0,05
LDL-c (mg/dl)	(m ± DE)		101,0 ± 32,4	95,5 ± 35,0	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)		88,0 ± 38,6	98,7 ± 56,7	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)		7,4 ± 0,5	7,6 ± 0,6	<0,05
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)		4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)		22,6 ± 3,7	24,1 ± 5,6	<0,05
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)		159,7 ± 65,4	195,0 ± 82,6	<0,01
HOMAIR	(m ± DE)		1,92 ± 0,88	1,72 ± 1,02	NS
HOMASEC	(m ± DE)		220,2 ± 162,0	138,2 ± 135,0	<0,01
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)		43,3 ± 11,1	49,8 ± 17,6	<0,05
<20	n (%)		0 (0)	2 (1,9)	NS
≥20	n (%)		81 (100)	99 (98,1)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)		32,3 ± 14,7	39,1 ± 29,3	<0,05
<20	n (%)		17 (21,1)	21 (20,7)	NS
≥20	n (%)		64 (78,9)	80 (79,3)	
<20	n (%)		17 (21,1)	21 (20,7)	NS
20-30	n (%)		23 (28,1)	28 (27,9)	
>30	n (%)		41 (50,9)	52 (51,4)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)		1417,1 ± 332,8	1389,8 ± 455,5	NS
<800	n (%)		4 (5,5)	7 (6,6)	NS
≥800	n (%)		77 (94,5)	94 (93,4)	
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)		7,7 ± 1,5	8,8 ± 2,8	<0,01
<5,7	n (%)		1 (1,8)	3 (2,9)	NS
≥5,7	n (%)		80 (98,2)	98 (97,1)	

Resultados

		Grupo total		
		No vitamina D (n 81)	Vitamina D (n 101)	p
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	99,8 ± 10,3	99,2 ± 13,0	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	4,6 ± 4,2	6,2 ± 6,5	NS
<2,5	n (%)	20 (24,6)	28 (27,3)	NS
≥2,5	n (%)	61 (75,4)	73 (72,7)	
Osteocalcina infracarboxilada (ng/ml)	(m ± DE)	4,9 ± 2,2	4,8 ± 2,7	NS
Osteocalcina (ng/ml)	(m ± DE)	32,3 ± 31,6	28,2 ± 28,4	NS
ucOC/OC (Déficit de vitK)				
<20%	n (%)	45 (56,1)	52 (51,4)	NS
≥20%	n (%)	36 (43,9)	49 (48,6)	
<20%	n (%)	45 (56,1)	52 (51,4)	NS
20-50%	n (%)	22 (26,3)	32 (31,8)	
>50%	n (%)	14 (17,5)	17 (16,8)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,51 ± 0,47	0,54 ± 0,37	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,26 ± 0,31	0,25 ± 0,33	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	4,6 ± 7,1	6,9 ± 10,7	NS
PCR	(m ± DE)	6,4 ± 11,5	7,2 ± 11,7	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre Suplementación o no de vitamina D.

De los 59 pacientes con FQ, 7 (11,9%) no tomaban suplementación con vitamina D y 52 (88,1%) sí tomaban. De los 123 pacientes con BQ, 55 (44,7%) no tomaban suplementos con vitamina D y 68 (55,3%) si los tomaban.

Los pacientes con FQ suplementados con vitamina D presentaron mayor ingesta total de vitaminas liposolubles que los que no lo hicieron. Los sujetos con IPE tenían mayores dosis de suplementación. Los sujetos suplementados tenían mayor broncorrea e inferior FEV1%. Con respecto a los datos analíticos, evidenciamos diferencias significativas en la somatomedina C, HOMAIR, HOMASEC y vitamina E/colesterol. Los sujetos suplementados con vitamina D tenían cifras mayores de RANKL.

En los sujetos con BQ suplementados con vitamina D no hubo diferencias con la ingesta total de vitaminas liposolubles. Los sujetos suplementados tenían una inferior densidad mineral ósea, con mayor prevalencia de osteopenia pero no de osteoporosis. Los sujetos que recibían suplementación con vitamina D, presentaban cifras más elevadas de somatomedicina C y vitamina A.

Tabla 58.a- Asociaciones de suplementación con vitamina D con variables clínicas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		No vitamina D (n 7)	Vitamina D (n 52)	p	No vitamina D (n 55)	Vitamina D (n 68)	p
Vitaminas liposolubles:							
dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	1250,6 ± 685,6	7114,7 ± 4189,9	<0,001	1099,7 ± 507,6	1383,2 ± 1232,7	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	192,8 ± 85,8	3923,2 ± 2682,9	<0,001	1217,0 ± 1741,4	2029,3 ± 1395,5	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	66,5 ± 105,6	295,0 ± 158,5	<0,01	18,9 ± 39,5	36,5 ± 80,3	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	278,6 ± 245,8	1163,7 ± 1640,1	<0,01	149,0 ± 271,3	195,2 ± 337,4	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según Suplementación de vitamina D o no.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

Tabla 58.b- Asociaciones de suplementación con vitamina D con datos de laboratorio en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		No vitamina D (n 7)	Vitamina D (n 52)	p	No vitamina D (n 55)	Vitamina D (n 68)	p
Analítica							
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	83,6 ± 8,9	102,8 ± 36,6	NS	88,5 ± 22,1	93,5 ± 34,2	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	5,3 ± 0,2	6,2 ± 1,5	NS	5,6 ± 0,7	5,5 ± 0,6	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,6 ± 0,4	7,6 ± 0,7	NS	7,4 ± 0,5	7,6 ± 0,5	
Albumina (g/dl)	(m ± DE)	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,4	NS	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,4	NS
Prealbumina (mg/dl)	(m ± DE)	24,2 ± 3,8	23,0 ± 6,6	NS	22,4 ± 3,7	24,8 ± 4,6	<0,01
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	175,8 ± 25,0	230,5 ± 79,7	<0,01	158,1 ± 68,0	170,0 ± 75,9	NS
IgG (mg/dl)	(m ± DE)	1297,7 ± 257,3	1428,0 ± 408,2	NS	1169,6 ± 387,8	1211,7 ± 262,8	NS
HOMAIR	(m ± DE)	2,2 ± 1,0	1,3 ± 0,6	<0,05	1,88 ± 0,87	2,08 ± 1,15	NS
HOMASEC	(m ± DE)	156,2 ± 51,3	78,5 ± 45,7	<0,01	231,3 ± 172,3	186,5 ± 162,3	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	45,3 ± 12,8	46,6 ± 21,0	NS	43,0 ± 10,9	52,3 ± 14,2	<0,001
<20	n (%)	0 (0)	2 (4,3)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
≥20	n (%)	7 (100)	50 (95,7)		55 (100)	68 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	35,0 ± 11,9	38,5 ± 30,4	NS	31,9 ± 15,1	39,5 ± 28,7	NS
<20	n (%)	1 (14,3)	12 (23,9)	NS	12 (22)	13 (18,5)	NS
≥20	n (%)	6 (85,7)	40 (76,1)		43 (78)	55 (81,5)	
<20	n (%)	1 (14,3)	12 (23,9)	NS	12 (22)	13 (18,5)	NS
20-30	n (%)	2 (28,6)	15 (28,3)		15 (28)	19 (27,7)	
>30	n (%)	4 (57,1)	25 (47,8)		28 (50)	36 (53,8)	

Resultados

		FQ			BQ		
		No vitamina D (n 7)	Vitamina D (n 52)	p	No vitamina D (n 55)	Vitamina D (n 68)	p
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1280,5 ± 346,6	1243,9 ± 425,2	NS	1433,8 ± 330,9	1497,4 ± 450,3	NS
<800	n (%)	0 (0)	6 (11,1)	NS	3 (6,1)	2 (3,3)	NS
≥800	n (%)	7 (100)	46 (88,9)		52 (93,9)	66 (96,7)	
<5,7	n (%)	0 (0)	2 (4,5)	NS	1 (2)	1 (1,7)	NS
≥5,7	n (%)	7 (100)	50 (95,5)		54 (98)	67 (98,3)	
Vitamina E /Colesterol	(m ± DE)	7,8 ± 0,9	9,4 ± 3,5	<0,05	7,7 ± 1,5	8,3 ± 2,2	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	94,7 ± 6,8	97,4 ± 12,6	NS	100,6 ± 10,5	100,5 ± 13,2	NS
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	6,2 ± 8,4	8,1 ± 7,6	NS	4,4 ± 3,5	4,9 ± 5,4	NS
<2,5	n (%)	1 (14,3)	13 (25)	NS	14 (25,9)	20 (28,8)	NS
≥2,5	n (%)	6 (85,7)	39 (75)		41 (74,1)	48 (71,2)	
Osteocalcina infracarboxilada	(m ± DE)	6,1 ± 2,0	4,4 ± 2,7	NS	4,8 ± 2,1	5,0 ± 2,7	NS
Osteocalcina total	(m ± DE)	28,7 ± 21,1	26,0 ± 26,8	NS	32,8 ± 32,9	29,6 ± 29,5	NS
uOC/OC							
<20%	n (%)	3 (42,9)	21 (40,5)	NS	32 (58)	40 (58,5)	NS
≥20%	n (%)	4 (57,1)	31 (59,5)		23 (42)	28 (41,5)	
<20%	n (%)	3 (42,9)	21 (40,5)	NS	32 (58)	40 (58,5)	NS
20-50%	n (%)	3 (42,9)	25 (47,6)		13 (24)	15 (21,5)	
>50%	n (%)	1 (14,3)	6 (11,9)		10 (18)	13 (20)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,55 ± 0,25	0,55 ± 0,32	NS	0,50 ± 0,49	0,53 ± 0,40	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,04 ± 0,04	0,26 ± 0,29	<0,001	0,29 ± 0,32	0,25 ± 0,36	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	3,1 ± 0,9	10,1 ± 14,1	NS	4,8 ± 7,6	4,8 ± 7,0	NS
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	6,4 ± 10,5	9,7 ± 15,6	NS	6,4 ± 11,6	5,5 ± 7,6	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según Suplementación de vitamina D o no.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias

3.6.- Suplementación de vitamina K

Se estudiaron 59 pacientes con FQ, de los cuales 32 (54,2%) no tomaban suplementación con vitamina K y 27 (45,8%) si lo hacían. Tan sólo 6 (4,9%) pacientes con BQ tomaban suplementación con vitamina K. Ver tabla 59. a y b.

Los pacientes con FQ suplementados con vitamina K tenían mayor gravedad de la enfermedad respiratoria (reagudizaciones, volumen de esputo, espirometría, toma de azitromicina) y mayor prevalencia de IPE.

Los pacientes con BQ que recibían suplementación con vitamina K presentaba mayor gravedad respiratoria: tenían más reagudizaciones graves y menor Bahlía.

También encontramos mayor prevalencia de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. El tiempo de protrombina era inferior en los suplementados con vitamina K.

Tabla 59.a- Asociaciones de suplementación con vitamina K con variables clínicas en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		No vitamina K (n 32)	Vitamina K (n 27)	p	No vitamina K (n 116)	Vitamina K (n 6)	p
Edad	(m ± DE)	28,8 ± 8,0	29,8 ± 10,9	NS	49,3 ± 18,7	52,7 ± 23,3	NS
Sexo				NS			NS
Varones	n (%)	12 (37,5)	13 (48,1)		41 (35,3)	2 (33,3)	
Mujeres	n (%)	20 (62,5)	14 (51,9)		75 (64,7)	4 (66,7)	
Reagudizaciones	(m ± DE)	1,9 ± 1,4	2,9 ± 2,1	<0,05	1,7 ± 1,4	2,8 ± 1,3	NS
Reagudizaciones leves	(m ± DE)	1,7 ± 1,4	2,2 ± 1,8	NS	1,7 ± 1,4	2,4 ± 1,5	NS
Reagudizaciones graves	(m ± DE)	0,2 ± 1,4	0,7 ± 1,0	<0,05	0,1 ± 0,5	0,4 ± 0,5	NS
	n (%)	5 (16,1)	11 (40,7)	<0,05	11 (9,2)	2 (40)	<0,05
Broncorrea (ml)	(m ± DE)	19,8 ± 17,8	23,1 ± 23,2	NS	20,8 ± 27,2	37,5 ± 38,9	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	72,8 ± 23,1	52,2 ± 24,4	<0,01	71,4 ± 23,3	61,0 ± 16,4	NS
	<40 n (%)	12 (38,7)	4 (16)	<0,05	49 (42,5)	1 (16,7)	NS
	40-80 n (%)	17 (51,6)	12 (44)		53 (46)	5 (83,3)	
	>80 n (%)	3 (9,7)	11 (40)		14 (11,5)	0 (0)	
FVC (%)	(m ± DE)	80,1 ± 21,1	68,0 ± 21,4	<0,05	75,3 ± 19,4	68,3 ± 11,5	NS
FEV1/FVC (%)	(m ± DE)	70,4 ± 16,4	61,6 ± 14,8	<0,05	70,9 ± 12,7	67,1 ± 11,5	NS
Bahlla	(m ± DE)	17,1 ± 2,9	13,1 ± 4,4	<0,05	19,0 ± 2,8	15,3 ± 1,0	<0,05
Azitromicina	n (%)	14 (43,8)	25 (92,6)	<0,001	36 (31)	4 (66,7)	NS (0,07)
IPE	n (%)	20 (62,5)	25 (92,6)	<0,01	2 (1,72)	0 (0)	NS
Vitaminas liposolubles:							
dieta + suplementación							
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	6039,5 ± 4595,5	6707,6 ± 4301,4	NS	1234,2 ± 1012,1	1804,9 ± 1074,9	NS
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	2504,8 ± 2431,6	4276,2 ± 2890,4	NS	1646,6 ± 1539,4	2790,7 ± 1868,6	NS
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	209,0 ± 149,4	315,9 ± 174,0	NS	28,2 ± 66,2	50,5 ± 91,6	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	153,3 ± 153,0	1978,7 ± 1807,5	<0,001	117,3 ± 136,9	1504,6 ± 49,3	<0,001

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según Suplementación de vitamina K o no. FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

Resultados

Tabla 59.b- Suplementación con vitamina K con datos de laboratorio en FQ y BQ

		FQ			BQ		
		No vitamina K (n 32)	Vitamina K (n 27)	p	No vitamina K (n 116)	Vitamina K (n 6)	p
Analítica							
Glucosa (mg/dl)	(m ± DE)	99,7 ± 38,7	101,2 ± 31,1	NS	91,5 ± 30,2	88,3 ± 9,3	NS
HbA1c (%)	(m ± DE)	6,0 ± 1,6	6,2 ± 1,2	NS	5,6 ± 0,6	5,5 ± 0,3	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,6 ± 0,5	7,7 ± 0,8	NS	7,5 ± 0,5	7,4 ± 0,4	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,4	NS	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,2	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	23,6 ± 5,7	22,7 ± 7,1	NS	23,7 ± 4,3	25,3 ± 5,5	NS
Somatomedina C (ng/ml)	(m ± DE)	214,1 ± 88,0	234,9 ± 67,5	NS	165,9 ± 73,9	151,7 ± 39,1	NS
IgG (mg/dl)	(m ± DE)	1329,6 ± 330,0	1503,8 ± 442,8	NS	1202,4 ± 324,9	1033,0 ± 198,8	NS
HOMAIR	(m ± DE)	1,53 ± 0,82	1,28 ± 0,60	NS	1,98 ± 1,05	2,40 ± 0,54	NS
HOMASEC	(m ± DE)	95,2 ± 59,6	83,0 ± 46,0	NS	207,4 ± 170,3	139,9 ± 48,9	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	44,1 ± 13,3	48,9 ± 25,5	NS	47,3 ± 12,5	71,5 ± 24,0	NS
<20	n (%)	0 (0)	2 (7,7)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
≥20	n (%)	32 (100)	25 (92,3)		116 (100)	6 (100)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)	30,2 ± 16,5	46,8 ± 36,3	<0,05	36,5 ± 24,3	32,1 ± 17,3	NS
<20	n (%)	10 (28,6)	4 (16)	NS	23 (20)	2 (33,3)	NS
≥20	n (%)	22 (71,4)	23 (84)		93 (80)	4 (66,7)	
<20	n (%)	10 (28,6)	4 (16)	NS	23 (20)	2 (33,3)	NS
20-30	n (%)	11 (35,7)	5 (20)		33 (28,2)	0 (0)	
>30	n (%)	11 (35,7)	16 (64)		60 (51,8)	4 (66,6)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1197,1 ± 351,1	13057 ± 4758	NS	1466,8 ± 407,1	1501,3 ± 304,5	NS
<800	n (%)	4 (11,1)	2 (8,3)	NS	5 (4,8)	0 (0)	NS
≥800	n (%)	28 (88,9)	22 (91,7)		100 (95,2)	4 (100)	
<5,7	n (%)	2 (7,7)	0 (0)		2 (1,9)	0 (0)	NS
≥5,7	n (%)	30 (92,3)	32 (100)		114 (98,1)	6 (100)	
Vitamina E /Colesterol	(m ± DE)	8,0 ± 2,6	10,5 ± 3,6	<0,01	8,0 ± 1,9	9,5 ± 2,6	NS
Tiempo de protrombina (%)	(m ± DE)	99,5 ± 10,8	94,5 ± 12,9		101,2 ± 10,5	85,2 ± 29,1	<0,01
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)			NS			NS
<2,5	n (%)	5 (14,8)	9 (33,3)		41 (26,5)	3 (50)	
≥2,5	n (%)	27 (85,2)	18 (66,7)		85 (73,5)	3 (50)	
Osteocalcina infracarboxilada	(m ± DE)	5,9 ± 2,5	3,3 ± 2,2	<0,01	4,9 ± 2,5	5,7 ± 2,7	NS
Osteocalcina total	(m ± DE)	36,9 ± 28,7	13,5 ± 14,0	<0,001	30,7 ± 31,4	30,7 ± 19,3	NS
ucOC/OC	n (%)			<0,05			
<20%	n (%)	18 (55,6)	6 (22,7)	NS	66 (56,5)	5 (83,3)	NS
≥20%	n (%)	14 (44,4)	21 (77,3)		50 (43,5)	1 (16,7)	
<20%	n (%)	18 (55,6)	6 (22,7)	NS	66 (56,5)	5 (83,3)	NS
20-50%	n (%)	12 (37)	16 (59,1)		28 (24,1)	0 (0)	
>50%	n (%)	2 (7,4)	5 (18,2)		22 (19,4)	1 (16,7)	

		FQ			BQ		
		No vitamina K (n 32)	Vitamina K (n 27)	p	No vitamina K (n 116)	Vitamina K (n 6)	p
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,54 ± 0,23	0,57 ± 0,38	NS	0,50 ± 0,41	0,82 ± 0,89	NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,16 ± 0,22	0,31 ± 0,33	NS	0,27 ± 0,34	0,36 ± 0,47	NS
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	6,7 ± 5,7	11,8 ± 18,1	NS	5,0 ± 7,4	3,1 ± 1,5	NS
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	9,5 ± 15,6	9,2 ± 14,9	NS	5,9 ± 9,7	6,6 ± 7,5	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: diferencias significativas según Suplementación de vitamina K o no.

FQ: Fibrosis Quística. BQ: Bronquiectasias.

3.7.- Suplementación oral y efecto sobre la ingesta total

Solamente 13 (7,1%) pacientes tomaban suplementos orales –todos ellos con diagnóstico de FQ-, por lo que se compararon los pacientes con FQ (59) que tomaban suplementos 13 (22%) frente a los que no. Encontramos que tan sólo 3 (1,6%) pacientes tenían nutrición enteral por gastrostomía –todos con FQ-. Ver tablas 60 a y b.

Los pacientes suplementados presentaban significativamente mayor número de reagudizaciones y menor IMC y pliegue tricipital (en mm) que los que no recibían suplementos orales. Los pacientes que recibían suplementos orales recibían más calorías diarias y por kg de peso. También tomaban más hidratos de carbono, proteínas y lípidos por kg de peso. Los pacientes con suplementos orales tomaban más ácidos grasos omega 3, vitamina A, D y E. Estos pacientes recibían mayor dosis de suplementos de vitamina A, D y K. Los pacientes que tomaban suplementos tenían cifras más elevadas de RANKL. Además, se observó que los pacientes con suplementos orales presentaban menor déficit de vitamina D y E.

Tabla 60.a.-Suplementación oral en con encuesta dietética y suplementación en el grupo de FQ

		FQ		p
		No Suplementos orales (n 46)	Suplementos orales (n 13)	
Encuesta dietética				
Calorías medias ingeridas	(m ± DE)	2456,0 ± 497,3	2982,4 ± 553,3	<0,01
	(n=33)			
Calorias/kg peso	(m ± DE)	41,3 ± 9,0	56,8 ± 8,9	<0,001

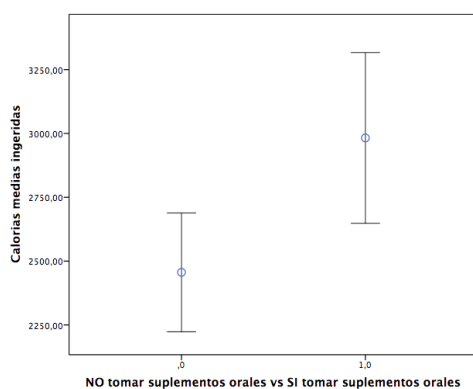
Resultados

		FQ		p
		No Suplementos orales (n 46)	Suplementos orales (n 13)	
Calorías aportadas en suplementos (% del total)	(m ± DE)	-	16,0 ± 10,4	-
Carbohidratos (%)	(m ± DE)	45,1 ± 6,0	44,0 ± 4,3	NS
HdeC/kg de peso	(m ± DE)	4,7 ± 1,2	6,2 ± 1,1	<0,01
Proteínas (%)	(m ± DE)	15,2 ± 2,2	17,3 ± 2,2	<0,05
Proteínas/kg de peso	(m ± DE)	1,6 ± 0,4	2,4 ± 0,4	<0,001
Lípidos (%)	(m ± DE)	39,4 ± 5,3	35,9 ± 11,6	NS
Lípidos/kg de peso	(m ± DE)	1,8 ± 0,4	2,4 ± 0,5	<0,001
Ácidos grasos omega 3	(m ± DE)	1,08 ± 0,45	2,27 ± 1,38	<0,01
Ácidos grasos omega 6	(m ± DE)	10,7 ± 4,2	10,5 ± 5,2	NS
Omega 6/Omega 3	(m ± DE)	10,1 ± 4,1	5,4 ± 2,3	<0,001
Dieta mediterránea	(m ± DE)	7,2 ± 2,5	7,7 ± 2,5	NS
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	936,2 ± 526,7	2023,4 ± 631,7	<0,001
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	532,5 ± 776,1	2194,1 ± 2162,2	<0,05
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	13,4 ± 5,1	23,4 ± 8,2	<0,01
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	121,6 ± 130,5	182,5 ± 93,8	NS
Vitaminas liposolubles:				
dieta + suplementación				
Vitamina A (UI)	(m ± DE)	5056,2 ± 4188,7	8477,2 ± 3961,1	<0,05
Vitamina D (UI)	(m ± DE)	2370,7 ± 2169,4	5163,9 ± 2880,8	<0,01
Vitamina E (mg)	(m ± DE)	241,4 ± 179,1	307,2 ± 152,0	NS
Vitamina K (mcg)	(m ± DE)	718,3 ± 716,7	1851,5 ± 2562,5	<0,05

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

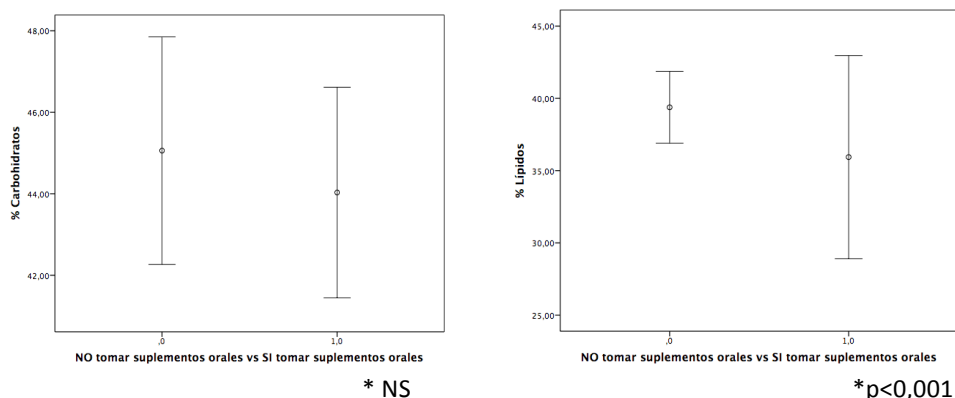
p: significación estadística entre Suplementación oral o no.

Figura 20.- Calorías medias ingeridas y la toma de suplementos en FQ



* p<0,01

Figura 21.a y b. Asociación entre % carbohidratos y lípidos y la toma o no de suplementos orales



Al comparar la ingesta media de proteínas (%), se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de FQ que tomaba suplementos con respecto al que no. No hubo diferencias significativas en la ingesta de hidratos de carbono y lípidos.

Figura 22.- Asociación entre % proteínas y la toma o no de suplementos orales

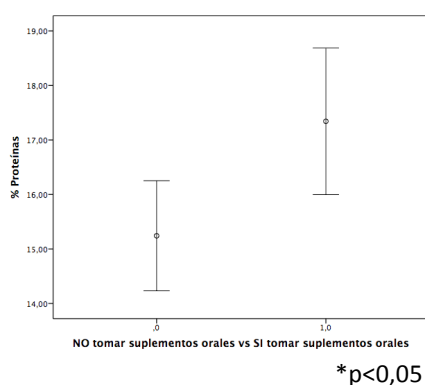


Tabla 60.b.- Suplementación oral con datos de laboratorio en FQ

			No toma de suplementos (n 46)	Toma de suplementos (n 13)	p
Analítica					
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)		46,4 ± 19,8	46,6 ± 21,9	NS
	<20 n (%)		1 (2,4)	1 (8,3)	NS
	≥20 n (%)		45 (97,6)	12 (91,7)	
25-OH-Vitamina D (mcg/dl)	(m ± DE)		37,4 ± 31,3	40,6 ± 15,1	NS
	<20 n (%)		13 (28,6)	0 (0)	<0,05
	≥20 n (%)		33 (71,4)	13 (100)	

Resultados

		No toma de suplementos (n 46)	Toma de suplementos (n 13)	p	
	<20	n (%)	13 (28,6)	0 (0)	NS
	20-30	n (%)	12 (26,2)	5 (36,4)	
	>30	n (%)	21 (45,2)	8 (63,6)	
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1174,3 ± 396,6	1488,3 ± 390,9		<0,05
	<800	n (%)	6 (12,8)	0 (0)	NS
	≥800	n (%)	40 (87,2)	13 (100)	
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)	8,3 ± 2,9	12,0 ± 3,0		<0,001
	<5,7	n (%)	2 (5,3)	0 (0)	NS
	≥5,7	n (%)	44 (94,7)	13 (100)	
Tiempo de protrombina	(m ± DE)	97,4 ± 11,8	95,7 ± 13,3		NS
(%)					
PIVKA-II (ng/ml)	(m ± DE)	8,0 ± 7,7	7,2 ± 7,9		NS
	<2,5	n (%)	8 (17,1)	7 (55)	
	≥2,5	n (%)	38 (82,9)	6 (45)	
Osteocalcina	(m ± DE)	4,7 ± 2,7	4,7 ± 2,4		NS
infracarboxilada (ng/ml)					
Osteocalcina (ng/ml)	(m ± DE)	27,5 ± 26,7	22,0 ± 23,4		NS
ucOC/OC (Déficit de vitK)					NS
	<20%	n (%)	20 (43,6)	4 (30,1)	
	≥20%	n (%)	26 (56,4)	9 (69,9)	
	<20%	n (%)	20 (43,6)	4 (30,1)	NS
	20-50%	n (%)	21 (48,7)	5 (39,8)	
	>50%	n (%)	5 (7,7)	4 (30,1)	
CTX (mcg/ml)	(m ± DE)	0,53 ± 0,30	0,63 ± 0,35		NS
RANKL (pmol/L)	(m ± DE)	0,18 ± 0,22	0,42 ± 0,42		<0,05
IL-6 (pg/ml)	(m ± DE)	7,4 ± 6,6	16,2 ± 26,5		NS
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	8,6 ± 13,6	11,7 ± 19,7		NS

m ± DE: media ± desviación estándar. NS: sin diferencia estadísticamente significativa. p: significación estadística entre Suplementación oral o no

3.8.- Asociaciones entre mutaciones y variables clínicas en FQ

Se estudiaron las mutaciones presentes en los pacientes con FQ, siendo clasificadas como leves o graves. Los pacientes con mutaciones graves presentaban un peor estado clínico; se observó de forma significativa que tenían peor Bahlla, mayor prevalencia de IPE, mayor broncorrea, inferior DMO e inferior FEV1. Además, presentaron un peor estado nutricional, con un IMC más bajo, menor masa magra (en kg y %) e índice de masa magra determinada por antropometría, e inferior ángulo de fase, con significación estadística. Se obtuvo significación estadística al comparar los pacientes con mutaciones graves frente a los que presentaban mutaciones leves, con una mayor suplementación de vitaminas A, D y E.

4.- CORRELACIONES ENTRE VARIABLES

4.1.- CORRELACIONES ENTRE ESTADO NUTRICIONAL Y DEMOGRÁFICAS

En los pacientes con FQ se evidenció una correlación positiva entre la edad y el IMC ($r = 0,356$, $p = 0,006$), la dinamometría media ($r = 0,334$, $p = 0,014$) y máxima ($r = 0,312$, $p = 0,023$) –también ajustada por kg de masa magra- y una correlación negativa con la masa magra en % determinada por antropometría ($r = -0,259$, $p = 0,049$), que no se evidenció por densitometría.

En el grupo de pacientes con BQ se pudieron observar correlaciones positivas entre la edad y el IMC ($r = 0,303$, $p = 0,001$), el percentil de pliegue tricipital ($r = 0,361$, $p < 0,001$),. También hallamos correlaciones negativas entre la edad y la masa magra en % determinada por antropometría ($r = -0,444$, $p < 0,001$) y por densitometría ($r = -0,340$, $p = 0,001$) –también se evidenció en masa magra en kg, la dinamometría jamar media ($r = -0,323$, $p = 0,003$) y máxima ($r = -0,475$, $p < 0,001$) –también ajustada por kg de masa magra y con el ángulo de fase ($r = -0,389$, $p = 0,012$). No se objetivaron correlaciones con el resto de variables.

4.1.1.- Correlaciones entre estado nutricional con la dinamometría

En el grupo de FQ, se evidenció una correlación positiva de la dinamometría media, máxima y ajustada por kg de masa magra con los siguientes parámetros: índice de masa magra determinado tanto por densitometría como por plicometría, porcentaje de masa magra y kg de masa magra (por antropometría y densitometría) y con el ángulo de fase. Se demostró una correlación negativa de la dinamometría tanto media como máxima con la masa grasa expresada en porcentaje y en kg. Los resultados se muestran en la tabla 61 a y figura 23 a, b y c.

Resultados

Figura 23.a. Relación entre la dinamometría media y la masa magra –expresada en kg- (DeXA) en el grupo total

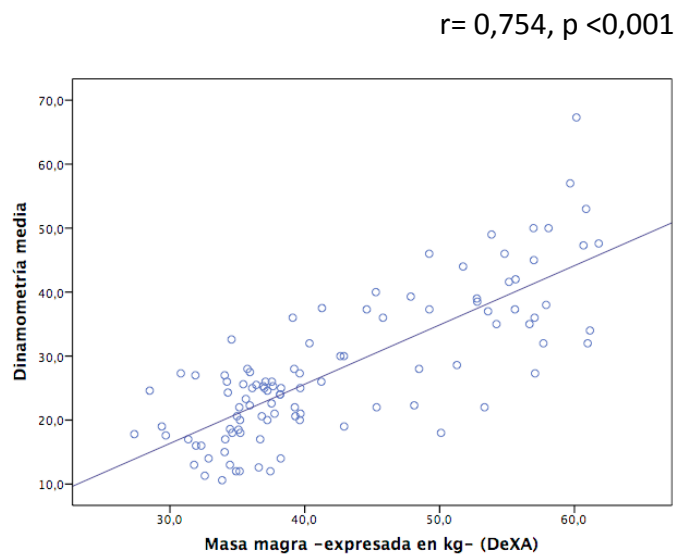


Tabla 61.a.- Correlaciones entre estado nutricional y la dinamometría en FQ

	Dinamometría media	Dinamometría máxima	Dinamometría ajustada por kg de masa magra
IMM – Antropometría-p	0,548 <0,001	0,551 <0,001	0,613 <0,001
Masa magra (%) – Antropometría-p	0,709 <0,001	0,708 <0,001	0,759 <0,001
Masa magra (kg) – Antropometría-p	0,815 <0,001	0,817 <0,001	0,490 <0,001
IMM – Densitometría-p	0,627 <0,001	0,633 <0,01	0,674 <0,001
Masa magra (%) – Densitometría-p	0,750 <0,001	0,753 <0,001	0,792 <0,001
Masa magra (kg) – Densitometría-p	0,327 <0,05	0,331 <0,05	0,588 <0,01
Ángulo de fase p	0,683 <0,001	0,715 <0,001	0,748 <0,001

IMC: Índice de masa corporal. IMM: índice de masa magra (según ESPEN).

En el grupo de BQ, se encontró una correlación positiva de la dinamometría media, máxima y ajustada por kg de masa magra con el índice de masa magra determinado tanto por densitometría como por plicometría, el porcentaje de masa magra y kg de masa magra y con el ángulo de fase. Se evidenció una correlación

negativa de la dinamometría tanto media como máxima con la masa grasa expresada en porcentaje y en kg. Ver resultados en tabla 61 b .

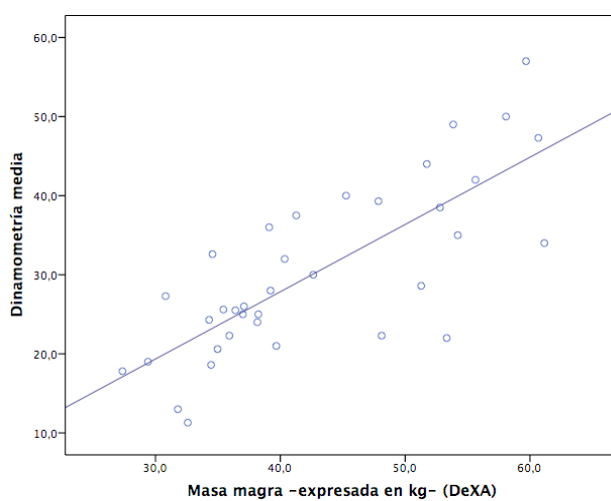
Tabla 61.b.- Correlaciones entre estado nutricional y la dinamometría en BQ

	Dinamometría media	Dinamometría máxima	Dinamometría ajustada por kg de masa magra
IMM – Antropometría-p	0,829 <0,001	0,415 <0,01	0,843 <0,001
Masa magra (%)– Antropometría-p	0,815 <0,001	0,490 <0,001	0,832 <0,001
Masa magra (kg)– Antropometría-p	0,662 <0,01	0,649 <0,001	0,267 <0,05
IMM – Densitometría-p	0,675 <0,001	<0,459 <0,01	0,714 <0,001
Masa magra (%)– Densitometría-p	0,756 <0,001	0,474 <0,01	0,779 <0,001
Masa magra (kg) Densitometría p	0,516 <0,001	0,523 <0,001	0,472 <0,001
Ángulo de fase p	0,543 <0,01	0,398 <0,05	0,587 <0,001

IMC: Índice de masa corporal. IMM: índice de masa magra (según ESPEN).

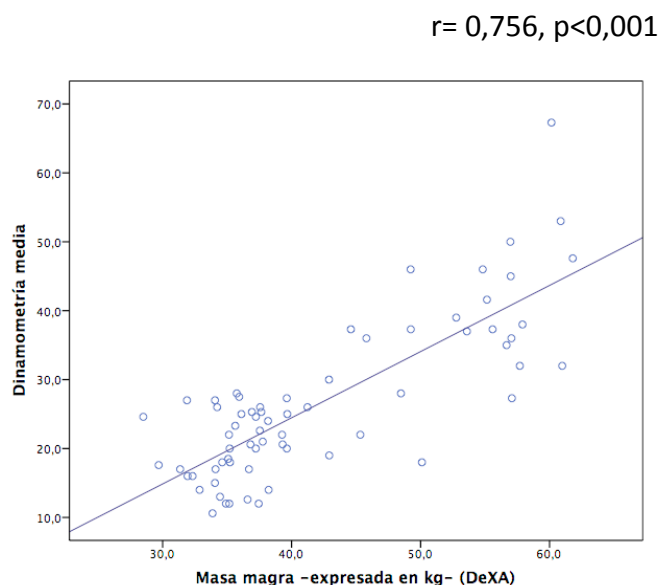
Figura 23.b. Relación entre la dinamometría media y la masa magra –expresada en kg- (DeXA) en FQ

$$r = 0,327, p < 0,05$$



Resultados

Figura 23.c. Relación entre la dinamometría media y la masa magra –expresada en kg- (DeXA) en BQ



4.1.2.- Correlaciones entre estado nutricional y función pulmonar

En el grupo total observamos correlaciones negativas entre: la edad y la FVC ($r = -0,199, p = 0,008$); el IMC y las reagudizaciones graves ($r = -0,261, p = 0,01$); entre el índice de masa magra determinado por densitometría y el cociente FEV1/FVC ($r = -0,179, p = 0,047$); entre el Bahlía con la masa magra expresada en porcentaje tanto por antropometría ($r = -0,240, p = 0,039$) como por densitometría ($r = -0,272, p = 0,032$). La masa magra en % determinada por densitometría, correlacionó positivamente con el FVC ($r = 0,182, p = 0,040$). El ángulo de fase correlacionó de manera negativa tanto con las reagudizaciones totales como ($r = -0,444, p = 0,004$) con las leves ($r = -0,459, p = 0,003$). La capacidad vital forzada (FVC) correlacionó positivamente con la dinamometría medida por JAMAR de forma positiva, tanto la media ($r = 0,202, p = 0,021$) como la máxima ($r = 0,213, p = 0,015$). El esputo se correlacionó de forma negativa con el IMC ($r = -0,209, p = 0,012$) y de forma positiva con la masa magra determinada por antropometría ($r = 0,212, p = 0,013$) y por densitometría ($r = 0,206, p = 0,037$). No encontramos correlación con el resto de variables analizadas.

Tabla 62.a.- Correlaciones entre estado nutricional y variables de función pulmonar en grupo total

	Reag.	Reag. leves	Reag. graves	Broncorrea	Bahlla	FEV1%	FVC%	FEV1/FVC
IMC	-0,130	-0,030	-0,261	-0,209	0,207	0,082	-0,036	0,024
p	NS	NS	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS
IMM – Antropometría-	-0,056	-0,010	-0,123	NS	0,089	0,07	0,052	-0,021
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Antropometría-	0,147	0,049	-0,274	0,212	-0,240	-0,109	0,054	-0,094
p	NS	NS	<0,01	<0,05	<0,05	NS	NS	NS
Masa magra (kg) – Antropometría-	-0,013	0,010	-0,056	0,199	0,009	0,057	0,076	-0,029
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMM – Densitometría-	-0,048	-0,022	-0,089	0,080	-0,084	-0,035	0,080	-0,179
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05
Masa magra (%) – Densitometría-	-0,026	-0,090	0,152	-0,206	-0,272	-0,008	0,182	0,065
p	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	NS	<0,05	NS
Masa magra (kg) – Densitometría-	-0,046	-0,031	-0,049	-0,057	-0,098	-0,028	0,105	-0,135
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ángulo de fase	-0,444	-0,459	-0,192	-0,036	0,132	0,124	0,148	0,081
p	<0,01	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar media	-0,142	-0,153	0,018	0,031	0,074	0,097	0,202	-0,064
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS
Jamar máxima	-0,167	-0,176	-0,004	0,046	0,060	0,112	0,213	0,050
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). Reag: reagudizaciones. FEV: volume espirado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. NS: no significación estadística.

Además, se realizaron las correlaciones del estado nutricional por grupos: FQ y BQ.

En el grupo de FQ, se evidenció una correlación positiva con el IMC y el Bahlla ($r = 0,674$, $p = 0,001$). El índice de masa magra determinado por antropometría se correlacionó de forma positiva con el Bahlla ($r = 0,461$, $p = 0,035$). Encontramos una correlación positiva entre el ángulo de fase y el Bahlla ($r = 0,602$, $p = 0,049$) y una correlación negativa del ángulo de fase con las reagudizaciones totales ($r = -0,513$, $p = 0,004$) y las reagudizaciones leves ($r = -0,484$, $p = 0,007$). No se evidenciaron correlaciones con el resto de variables, tampoco para la edad.

Resultados

Tabla 62.b.- Correlaciones entre estado nutricional y variables de función pulmonar en FQ

	Reag.	Reag. leves	Reag. graves	Broncorrea	Bahlla	FEV1%	FVC%	FEV1/FVC
IMC	-0,141	-0,062	-0,197	-0,248	0,674	0,267	0,121	0,072
p	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS
IMM –	-0,031	0,0	-0,040	-0,080	0,461	0,211	0,188	0,046
Antropometría-	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS
p								
Masa magra (%)	0,170	0,094	0,238	0,220	-0,569	-0,068	0,094	0,049
–								
Antropometría-	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS
p								
Masa magra	0,033	0,103	-0,115	-0,064	-0,227	0,190	0,238	-0,003
(kg) –								
Antropometría-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
p								
IMM –	-0,099	-0,064	-0,040	0,013	0,460	0,080	0,161	-0,038
Densitometría-								
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%)	0,028	0,014	0,088	0,348	-0,526	0,0	0,219	0,032
–Densitometría-								
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra	0,019	0,032	-0,094	0,025	0,384	0,074	0,298	-0,050
(kg) –								
Densitometría-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
p								
Ángulo de fase	-0,513	-0,484	-0,214	-0,014	0,602	0,297	0,245	0,280
p	<0,01	<0,01	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS
Jamar media	-0,069	-0,053	-0,012	0,015	0,084	0,209	0,220	0,042
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar máxima	-0,103	-0,083	-0,036	0,049	0,105	0,220	0,231	0,057
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). Reag: reagudizaciones. FEV: volumen espirado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. NS: no significación estadística

En el grupo de BQ, observamos correlaciones negativas de la edad con el FEV% ($r = -0,245$, $p = 0,007$), la FVC% ($r = -0,329$, $p < 0,001$) y FEV/FVC ($r = -0,365$, $p < 0,001$). También se hallaron correlaciones negativas del IMC con las reagudizaciones graves ($r = -0,217$, $p = 0,038$) y entre la masa magra determinado por antropometría –expresada en porcentaje- y las reagudizaciones graves ($r = -0,331$, $p = 0,003$). Existió una correlación positiva entre la masa magra expresada en porcentaje tanto por antropometría como por densitometría. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas para el resto de variables.

Tabla 62.c.- Correlaciones entre estado nutricional y variables de función pulmonar en BQ

	Reag.	Reag. leves	Reag. graves	Broncorrea	Bahlla	FEV1%	FVC%	FEV1/FVC
IMC	-0,078	-0,019	-0,217	-0,81	-0,056	0,017	-0,052	0,015
p	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS
IMM –	-0,050	-0,11	-0,086	0,074	0,041	0,032	0,20	-0,35
Antropometría-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
p								
Masa magra (%)	0,050	0,010	-0,331	0,221	0,136	0,101	0,009	0,098
–	NS	NS	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS
Antropometría-								
p								
Masa magra	-0,030	-0,036	0,051	0,049	-0,079	-0,022	-0,026	-0,069
(kg) –	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Antropometría-								
p								
IMM –	-0,126	-0,067	-0,177	0,199	0,076	-0,028	0,046	0,189
Densitometría-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
p								
Masa magra (%)	-0,122	-0,176	0,150	0,237	0,060	-0,007	0,079	-0,043
–Densitometría-	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS
p								
Masa magra	-0,127	-0,086	-0,036	0,101	-0,068	0,039	0,030	0,158
(kg) –	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Densitometría-								
p								
Ángulo de fase	-0,395	-0,402	-0,025	0,240	0,049	0,026	0,045	0,025
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar media	-0,256	-0,273	0,077	-0,320	0,268	0,027	0,104	-0,093
p	NS	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS
Jamar máxima	-0,255	-0,269	0,067	-0,231	0,251	0,027	0,103	-0,093
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). Reag: reagudizaciones. FEV: volume espirado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. NS: no significación estadística

4.1.3.- Correlaciones entre el estado nutricional y estado óseo

En pacientes con FQ observamos correlaciones positivas entre la edad y la DMO ($r = 0,393$, $p = 0,003$) y el z-score ($r = 0,342$, $p = 0,011$). Además se demostraron correlaciones positivas entre el IMC y la densidad mineral ósea ($r = 0,398$, $p = 0,002$), la cantidad mineral ósea ($r = 0,554$, $p < 0,001$), el T-score ($r = 0,417$, $p = 0,003$) y el Z-score ($r = 0,309$, $p = 0,022$). Observamos correlaciones positivas entre la cantidad mineral ósea y el índice de masa magra determinado por antropometría ($r = 0,763$, $p < 0,001$) y por densitometría ($r = 0,606$, $p < 0,001$); entre la densidad mineral ósea y el índice de masa magra determinado por antropometría ($r = 0,535$, $p < 0,001$) y por densitometría ($r = 0,548$, $p < 0,001$) y entre la cantidad mineral ósea y la fuerza medida por

Resultados

dinamometría: media ($r = 0,780$, $p < 0,001$), máxima ($r = 0,773$, $p < 0,001$) y ajustada por kg de masa magra ($r = 0,380$, $p = 0,20$). También encontramos correlaciones positivas entre la masa magra –expresada en kg- determinada por antropometría y la DMO ($r = 0,324$, $p < 0,05$) y la CMO ($r = 0,872$, $p < 0,001$). Además observamos correlaciones positivas entre la densidad mineral ósea y la fuerza determinada por dinamometría JAMAR: media ($r = 0,281$, $p = 0,046$) y máxima ($r = 0,289$, $p = 0,040$). No encontramos correlaciones significativas con el resto de variables. Figuras 24 a y 25 a.

Tabla 63.a.- Correlaciones entre estado nutricional y estado óseo en FQ

	DMO	CMO	T-score	Z-score
IMC	0,398	0,554	0,417	0,309
p	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05
IMM –	0,535	0,763	0,267	0,193
Antropometría-	<0,001	<0,001	NS	NS
p				
Masa magra	0,084	0,182	0,228	0,135
(%) –	NS	NS	NS	NS
Antropometría-				
p				
Masa magra	0,324	0,872	0,216	0,145
(kg) –	<0,05	<0,001	NS	NS
Antropometría-				
p				
IMM –	0,548	0,606	-0,021	-0,044
Densitometría-	<0,001	<0,001	NS	NS
p				
Masa magra	-0,150	-0,006	-0,254	-0,029
(%) –	NS	NS	NS	NS
Densitometría-				
p				
Masa magra	0,178	0,779	0,071	0,021
(kg) –	NS	<0,001	NS	NS
Densitometría-				
p				
Ángulo de fase	0,302	0,379	0,118	0,182
p	NS	NS	NS	NS
Jamar media	0,281	0,780	0,156	0,237
p	<0,05	<0,001	NS	NS
Jamar máxima	0,289	0,773	0,120	0,212
p	<0,05	<0,001	NS	NS
Jamar ajustada	0,244	0,380	0,265	0,275
por kg de masa	NS	<0,05	NS	NS
mgara				
p				

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). DMO: densidad mineral ósea. CMO: cantidad mineral ósea.

NS: no significación estadística

Figura 24.a. Relación entre T-score e IMC en FQ

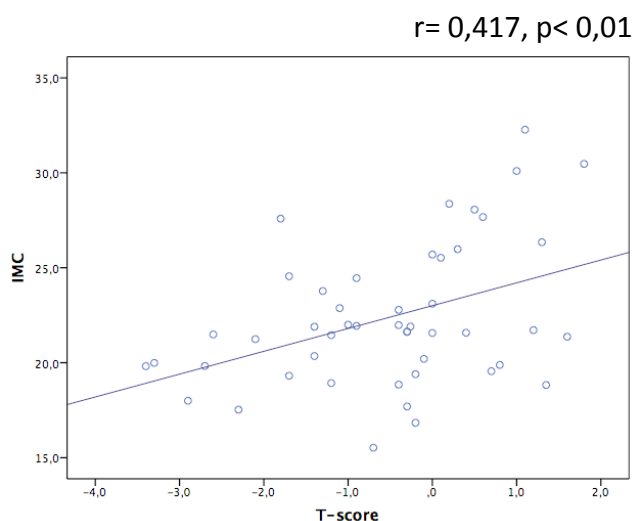
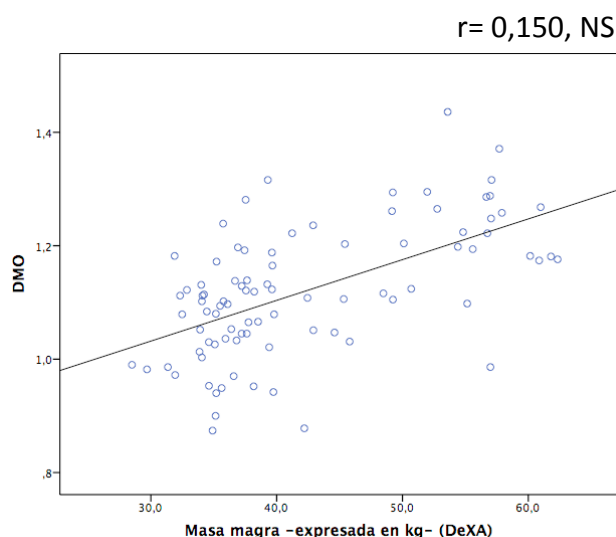


Figura 25.a. Relación entre DMO y masa magra –expresada en kg- (DeXA) en FQ



En pacientes con BQ observamos correlaciones negativas entre la edad y la DMO ($r = -0,199, p = 0,039$), el T-score ($r = -0,262, p = 0,007$) y la cantidad mineral ósea ($r = -0,210, p = 0,048$). Se objetivaron correlaciones positivas entre el IMC y la densidad mineral ósea ($r = 0,191, p = 0,046$) y la cantidad mineral ósea ($r = 0,283, p = 0,007$); entre el índice de masa magra determinado por antropometría y la densidad mineral ósea ($r = 0,437, p < 0,001$), la cantidad mineral ósea ($r = 0,627, p < 0,01$) y el T-score ($r = 0,247, p = 0,016$). La masa magra determinada por antropometría –expresada en porcentaje- correlacionó de forma positiva con la cantidad mineral ósea ($r = 0,298, p = 0,006$); al expresar a masa magra por kg se correlación de forma positiva con DMO (r

Resultados

= 0,398, $p < 0,001$), CMO ($r = 0,809$, $p < 0,001$) y T-score ($r = 0,356$, $p < 0,001$). Se observó una correlación positiva entre el índice de masa magra determinado por densitometría y la densidad mineral ósea ($r = 0,487$, $p < 0,001$), la cantidad mineral ósea ($r = 0,626$, $p < 0,01$) y el T-score ($r = 0,291$, $p = 0,008$). También constatamos correlaciones positivas entre la masa magra (%) determinada por densitometría y la densidad mineral ósea ($r = 0,280$, $p = 0,008$) y la cantidad mineral ósea ($r = 0,262$, $p = 0,013$) y entre la masa magra (kg) y DMO ($r = 0,437$, $p < 0,001$), CMO ($r = 0,804$, $p < 0,001$) y T-score ($r = 0,392$, $p < 0,001$). También correlacionaron de manera positiva la fuerza determinada por dinamometría JAMAR con la densidad mineral ósea ($r = 0,463$, $p < 0,001$), la cantidad mineral ósea ($r = 0,710$, $p < 0,001$) y el T-score ($r = 0,234$, $p = 0,046$); la fuerza máxima con la densidad mineral ósea ($r = 0,463$, $p < 0,001$), la cantidad mineral ósea ($r = 0,694$, $p < 0,001$) y el t-score ($r = 0,237$, $p = 0,044$). Encontramos una correlación positiva entre la dinamometría ajustada por kg de masa magra con la cantidad mineral ósea ($r = 0,371$, $p = 0,002$). Además observamos una correlaciones positivas entre el ángulo de fase y la densidad mineral ósea ($r = 0,448$, $p = 0,003$) y la cantidad mineral ósea ($r = 0,586$, $p < 0,001$). No encontramos correlaciones estadísticamente significativas con el resto de variables. Figuras 24 b y 25 b.

Tabla 63.b.- Correlaciones entre estado nutricional y estado óseo en BQ

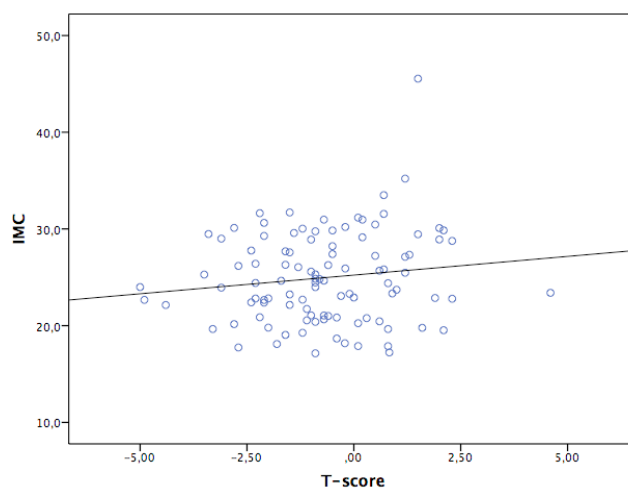
	DMO	CMO	T-score	Z-score
IMC	0,191	0,283	0,138	-0,052
p	<0,05	<0,01	NS	NS
IMM –	0,437	0,27	0,247	-0,078
Antropometría-	<0,01	<0,001	<0,05	NS
p				
Masa magra	0,193	0,298	0,094	-0,095
(%) –	NS	<0,01	NS	NS
Antropometría-				
p				
Masa magra	0,398	0,809	0,356	0,029
(kg) –	<0,001	<0,001	<0,001	NS
Antropometría-				
p				
IMM –	0,487	0,626	0,291	-0,007
Densitometría-	<0,001	<0,001	<0,01	NS
p				
Masa magra	0,280	0,262	0,146	0,002
(%) –	<0,01	<0,05	NS	NS
Densitometría-				
p				
Masa magra	0,439	0,804	0,392	0,052
(kg) –	<0,001	<0,001	<0,001	NS
Antropometría-				
p				
Ángulo de fase	0,448	0,586	0,309	-0,137
p	<0,01	<0,001	NS	NS
Jamar media	0,463	0,710	0,234	-0,129
p	<0,001	<0,001	<0,05	NS
Jamar máxima	0,463	0,694	0,237	-0,133
p	<0,001	<0,001	<0,05	NS
Jamar ajustada	0,230	0,371	0,082	-0,178
por kg de masa	NS	<0,01	NS	NS
mgara				
p				

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). DMO: densidad mineral ósea. CMO: cantidad mineral ósea.

NS: no significación estadística

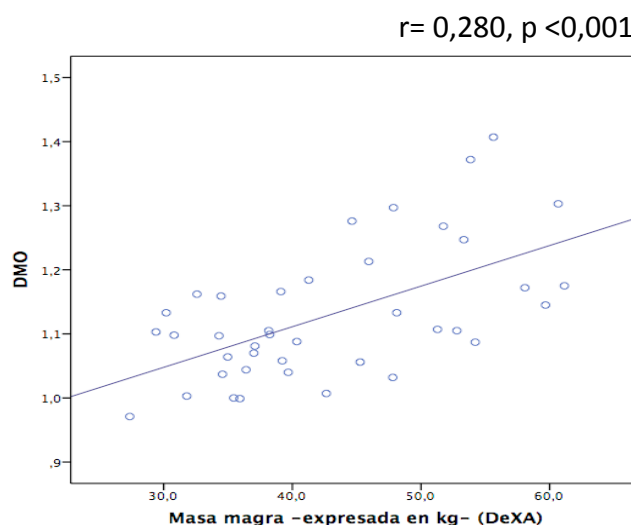
Figura 24.b. Relación entre T-score e IMC en BQ

$r = 0,138$, NS



Resultados

Figura 25.b. Relación entre DMO y masa magra –expresada en kg- (DeXA) en BQ



En los controles relacionamos los marcadores de remodelado óseo con variables de datos de laboratorio. El CTX mostró una correlación positiva con el RANKL ($r = 0,481, p < 0,001$) y la osteocalcina humana ($r = 0,592, p < 0,001$). También observamos que la IL-6 se correlacionó de forma positiva con la HbA1c ($r = 0,760, p < 0,001$) y de forma negativa entre el RANKL y la HbA1C ($r = -0,475, p = 0,019$), a pesar de que no hubo ningún control con algún trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono.

4.1.4.- Correlaciones entre estado nutricional con la encuesta dietética

Estudiamos correlaciones entre el estado nutricional y la encuesta dietética tanto en el grupo de FQ como en el de BQ.

En el grupo de FQ observamos, correlaciones negativas entre; el IMC y la ingesta de calorías por kg de peso ($r = -0,693, p < 0,001$), de hidratos de carbono, proteínas y lípidos por kg de peso, ($r = -0,690, p < 0,001$), ($r = -0,662, p < 0,001$), ($r = -0,564, p = 0,001$) respectivamente; entre el índice de masa magra determinado por antropometría y la ingesta de calorías por kg de peso ($r = -0,351, p = 0,045$), la ingesta de hidratos de carbono ($r = -0,443, p = 0,01$) y de proteínas por kg de peso ($r = -0,367, p = 0,036$). Observamos correlaciones positivas entre la masa magra determinada por antropometría –en porcentaje- con la ingesta de calorías ($r = 0,628, p < 0,001$), de

hidratos de carbono ($r = 0,454$, $p = 0,008$), proteínas ($r = 0,527$, $p = 0,002$) y lípidos ($r = 0,527$, $p < 0,001$) por kg de peso y con la ingesta de ácidos grasos omega 3 ($r = 0,502$, $p = 0,003$). También encontramos correlaciones positivas entre la masa magra (%) y la ingesta de vitamina A ($r = 0,384$, $p = 0,027$) y la vitamina K ($r = 0,322$, $p = 0,033$). Con respecto al índice de masa magra determinado por densitometría encontramos una correlación positiva con la ingesta de ácidos grasos omega 3 ($r = 0,532$, $p = 0,016$), no encontrándose correlaciones significativas con el resto de variables estudiadas. Observamos una correlación positiva de la masa magra (% por densitometría) con la ingesta de calorías ($r = 0,693$, $p < 0,001$), hidratos de carbono ($r = 0,537$, $p = 0,010$), proteínas ($r = 0,609$, $p = 0,003$), y lípidos por kg de peso ($r = 0,704$, $p < 0,001$); con la ingesta de ácidos grasos omega 3 y 6 ($r = 0,543$, $p = 0,009$), ($r = 0,439$, $p = 0,041$) respectivamente y con la toma de vitamina K ($r = 0,391$, $p = 0,036$). Objetivamos correlaciones positivas entre la masa magra en kg determinada por densitometría y la ingesta de ácidos grasos omega 3 y 6 ($r = 0,564$, $p = 0,006$), ($r = 0,470$, $p = 0,027$). Encontramos una correlación positiva entre la ingesta de ácidos grasos omega 6 y la fuerza periférica determinada por dinamometría JAMAR, tanto en media ($r = 0,605$, $p < 0,001$), máxima ($r = 0,642$, $p < 0,001$) como ajustada por kg de masa magra ($r = 0,534$, $p = 0,015$). Existió una correlación negativa entre el ángulo de fase y las calorías ingeridas ($r = -0,525$, $p = 0,025$), hidratos de carbono y proteínas por kg de peso.

Tabla 64.a.- Correlaciones entre estado nutricional y encuesta dietética en FQ

	Calorías/ kg peso	H de C/kg peso	Proteínas/ kg peso	Lípidos/ kg peso	Ac. grasos omega3	Ac. grasos omega6	Dieta Mediterránea	Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit. K
IMC	-0,693	-0,690	-0,662	-0,564	-0,157	0,090	0,064	-0,013	-0,105	0,008	-0,268
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMM – Antropometría	-0,351	-0,443	-0,367	-0,189	0,107	0,287	0,032	0,220	-0,032	0,025	-0,077
p	<0,05	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Antropometría	0,628	0,454	0,527	-0,686	0,502	0,334	0,014	0,384	0,074	0,010	0,322
p	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	NS	NS	<0,05	NS	NS	<0,05
Masa magra (kg) – Antropometría	0,113	-0,206	-0,164	0,007	0,316	0,329	0,052	0,263	0,065	0,029	0,021
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Resultados

	Calorías/ kg peso	H de C/kg peso	Proteínas/ kg peso	Lípidos/ kg peso	Ac. grasos omega3	Ac. grasos omega6	Dieta Mediterránea	Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit. K
IMM – Densitometría-p	-0,123	-0,382	-0,065	0,134	0,532	0,253	-0,070	0,380	-0,122	0,071	0,026
	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Densitometría-p	0,693	0,537	0,609	0,704	0,543	0,439	0,334	0,085	0,062	0,003	0,391
	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS	<0,05
Masa magra (kg) – Densitometría-p	0,073	-0,085	0,133	0,308	0,564	0,470	0,074	0,209	0,163	0,025	0,119
	NS	NS	NS	NS	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS
Ángulo de fase p	-0,525	-0,649	-0,501	-0,122	0,010	0,0182	0,128	-0,102	-0,341	-0,399	-0,073
	<0,05	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar media p	-0,066	-0,155	-0,141	-0,039	0,286	0,605	-0,070	0,264	-0,149	-0,001	0,120
	NS	NS	NS	NS	NS	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar máxima p	-0,057	-0,133	-0,138	-0,028	0,275	0,642	-0,065	0,250	-0,172	-0,007	0,122
	NS	NS	NS	NS	NS	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar ajustada por kg de masa magra p	0,077	-0,045	0,129	0,174	0,418	0,534	-0,289	0,227	-0,176	-0,030	0,104
	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). H de C: hidratos de carbono. Vit: vitaminas. NS: no significación estadística

*Se consideró la ingesta dietética y suplementación de las vitaminas liposolubles

En el grupo de BQ hallamos correlaciones negativas entre el IMC y la ingesta de calorías ($r = -0,584$, $p < 0,001$), hidratos de carbono ($r = -0,528$, $p < 0,001$), proteínas ($r = -0,496$, $p < 0,001$) y lípidos ($r = -0,575$, $p < 0,001$) por kg de peso. Encontramos correlaciones negativas entre el índice de masa magra –antropometría- y la ingesta calórica ($r = -0,297$, $p = 0,017$), de carbohidratos ($r = -0,267$, $p = 0,033$) y de lípidos ($r = -0,3411$, $p = 0,006$) por kg de peso y una correlación positiva con la masa magra y la ingesta calórica ($r = 0,392$, $p = 0,001$), de hidratos de carbono ($r = 0,401$, $p = 0,001$), proteínas ($r = 0,444$, $p < 0,001$) y lípidos ($r = 0,290$, $p = 0,020$) por kg de peso. Objetivamos una correlación positiva entre la masa magra en kg determinada por antropometría y ya ingesta de vitamina D ($r = 0,310$, $p = 0,013$). Al igual que en FQ se pudieron observar correlaciones positivas entre el índice de masa magra (%) por DeXA

y la ingesta de ácidos grasos omega 3 ($r = 0,279$, $p = 0,041$) y la masa magra en kg por DeXA y la ingesta de ácidos grasos omega 3 ($r = 0,276$, $p = 0,043$) y de vitamina D ($r = 0,261$, $p = 0,049$). También se evidenció una correlación positiva entre la masa magra por DEXA y la ingesta de calorías, carbohidratos y proteínas por kg de peso ($r = 0,341$, $p = 0,012$), ($r = 0,300$, $p = 0,027$), ($r = 0,467$, $p < 0,001$), respectivamente. Se observaron correlaciones positivas entre la fuerza determinada por dinamometría JAMAR ajustada por kg de masa magra y la ingesta de proteínas por kg de peso ($r = 0,332$, $p = 0,028$); entre la ingesta de vitamina D y la fuerza determinada por JAMAR tanto media ($r = 0,328$, $p = 0,021$), como máxima ($r = 0,324$, $p = 0,023$) como ajustada por kg de masa magra ($r = 0,332$, $p = 0,028$).

Tabla 64.b.- Correlaciones entre estado nutricional y encuesta dietética en BQ

	Calorías/ kg peso	H de C/kg peso	Proteín as/ kg peso	Lípidos/kg peso	Ac. grasos omega3	Ac. grasos omega6	Dieta Mediterránea	Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit. K
IMC	-0,584	-0,528	-0,496	-0,575	-0,094	-0,084	-0,082	0,122	0,086	-0,033	-0,004
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMM – Antropometría	-0,297	-0,267	-0,144	-0,241	0,016	0,146	-0,195	0,111	0,183	0,175	-0,097
p	<0,05	<0,05	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Antropometría	0,392	0,401	0,444	0,290	0,001	-0,002	-0,144	-0,060	0,094	0,141	-0,188
p	<0,01	<0,01	<0,001	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (kg) – Antropometría	0,178	0,141	0,177	-0,219	0,042	0,157	0,103	0,067	0,310	0,151	0,087
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS
IMM – Densitometría-	-0,168	-0,234	0,033	-0,166	0,279	0,218	0,022	0,083	0,050	0,230	-0,277
p	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	MS	<0,05
Masa magra (%) – Densitometría-	0,341	0,300	0,467	0,264	0,243	0,067	0,139	0,052	0,140	0,200	-0,152
p	<0,05	<0,05	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (kg) – Densitometría-	0,195	0,210	0,008	0,191	0,276	0,221	0,029	0,008	0,261	0,197	0,235
p	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS
Ángulo de fase	0,096	0,069	0,202	0,058	0,215	0,284	0,004	0,015	0,102	0,267	-0,086
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Resultados

	Calorías/ kg peso	H de C/kg peso	Proteín as/ kg peso	Lípidos/kg peso	Ac. grasos omega3	Ac. grasos omega6	Dieta Mediterránea	Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit. K
Jamar media p	-0,041	-0,076	0,141	-0,091	0,066	0,195	-0,086	0,006	0,328	0,143	-0,081
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS
Jamar máxima p	-0,008	-0,048	0,179	-0,068	0,070	0,183	-0,106	-0,017	0,324	0,147	-0,094
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS
Jamar ajustada por kg de masa magra p	0,169	0,141	0,331	0,100	0,075	0,202	-0,036	-0,069	0,332	0,192	-0,060
	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). H de C: hidratos de carbono. Vit: vitamina
NS: no significación estadística

4.1.5.- Correlaciones entre estado nutricional con los datos de laboratorio

En el grupo de FQ, observamos correlaciones negativas entre el IMC y la vitamina D en suero ($r = -0,276$, $p = 0,046$) y positivas entre el índice de masa magra determinado por antropometría y la albúmina ($r = 0,366$, $p = 0,006$) y entre la fuerza muscular y la albúmina ($r = 0,281$, $p = 0,048$). Encontramos correlación positiva entre la albúmina y la masa magra expresada en kg tanto determinada por antropometría ($r = 0,427$, $p = 0,001$) como por densitometría ($r = 0,389$, $p = 0,016$). Para el ángulo de fase y la albúmina no se corroboró una correlación positiva significativa pero estuvo muy próxima a la significación. Igual pasó para el ángulo de fase y la IL-6, aunque parecía existir una correlación negativa.

Tabla 65.a.- Correlaciones entre estado nutricional y datos de laboratorio en FQ

	Albúmina	Colesterol	HbA1C	VitA	VitD	VitE	VitE/Colesterol	PIVKA-II	ucOC/OC	CTX	RANKL	IL-6
IMC p	0,225	0,109	-0,170	0,029	-0,276	-0,034	-0,162	0,050	-0,044	0,057	0,038	-0,143
	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMM – Antropometría-p	0,366	0,063	-0,052	0,071	-0,195	-0,106	-0,186	0,248	0,162	0,106	0,036	-0,139
	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Antropometría-p	0,148	-0,140	0,297	0,063	0,130	-0,038	0,107	0,199	0,193	0,088	-0,005	0,059
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Resultados

	Albúmina	Colesterol	HbA1c	VitA	VitD	VitE	VitE/Colesterol	PIVKA-II	ucOC/OC	CTX	RANKL	IL-6
Masa magra (kg) – Antropometría-p	0,427	-0,075	-0,069	0,060	0,071	0,094	0,081	0,246	0,265	0,024	-0,006	0,064
	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMM – Densitometría-p	0,258	0,0	0,294	-0,064	-0,130	-0,039	-0,051	0,239	0,267	0,125	-0,120	0,008
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Densitometría-p	-0,076	-0,140	0,268	0,106	0,171	-0,033	0,155	-0,055	0,183	-0,161	-0,091	0,086
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (kg) – Densitometría-p	0,389	-0,179	0,176	0,046	0,134	0,118	0,022	0,308	0,234	-0,021	-0,203	-0,104
	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ángulo de fase p	0,330	0,044	-0,323	0,270	-0,103	-0,148	-0,202	0,155	0,011	0,247	-0,247	-0,375
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar media p	0,223	-0,065	0,077	0,175	-0,026	0,016	0,009	0,130	0,260	0,020	0,010	-0,026
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar máxima p	0,281	-0,060	0,051	0,175	-0,029	0,005	-0,010	0,137	0,22	0,011	-0,023	-0,046
	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar ajustada por kg de masa magra p	-0,090	-0,018	0,082	0,268	0,007	0,120	0,094	-0,144	0,253	0,185	-0,133	0,104
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). HbA1c: hemoglobina glicosilada. Vit: vitamina. PIVKA-II: proteínas inducidas por el déficit de vitamina K. ucOC/OC: cociente osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total. CTX: degradación de los telopeptidos del colágeno tipo 1. RANKL: ligando RANK –Receptor activator of nuclear factor kB. IL-6: interleuquina 6. NS: no significación estadística

En el grupo de BQ, evidenciamos correlaciones positiva entre el IMC y la HbA1c ($r = 0,253$, $p = 0,012$), la vitamina A ($r = 0,267$, $p = 0,005$) y la IL-6 ($r = 0,228$, $p = 0,014$) y negativa con el CTX ($r = 0,194$, $p = 0,034$). Se observó una correlación positiva entre el índice de masa magra medido por antropometría y la vitamina A ($r = 0,290$, $p = 0,003$), así como una correlación positiva entre la masa magra determinada por antropometría -expresada en kg- y los niveles de vitamina A ($r = 0,224$, $p = 0,023$). Hallamos correlaciones negativas entre la masa magra determinada por antropometría y el colesterol ($r = -0,347$, $p < 0,001$) y la HbA1c ($r = -0,389$, $p < 0,001$) y correlación positiva con el CTX ($r = 0,369$, $p < 0,001$) y el RANKL ($r = 0,270$, $p = 0,005$). Encontramos una correlaciones negativas ente la masa magra determinada por DeXA y el colesterol ($r = -0,279$, $p = 0,009$), la HbA1 ($r = -0,279$, $p = 0,009$) y correlación positiva con la vitamina D ($r = 0,334$, $p = 0,002$). Además, demostramos una correlación positiva entre

Resultados

la fuerza máxima determinada por dinamometría JAMAR y la albúmina ($r = 0,239$, $p = 0,034$) y entre la fuerza ajustada por kg de masa magra y la vitamina D ($r = 0,314$, $p = 0,011$). Para la vitamina A observamos una correlación positiva y la fuerza por dinamometría JAMAR media ($r = 0,257$, $p = 0,027$), máxima ($r = 0,249$, $p = 0,032$) y ajustada por kg de masa magra ($r = 0,266$, $p = 0,038$). Además vimos correlaciones negativas entre la HbA1c y la fuerza por dinamometría JAMAR media ($r = -0,273$, $p = 0,027$), máxima ($r = -0,288$, $p = 0,019$) y ajustada por kg de masa magra ($r = -0,332$, $p = 0,013$).

Tabla 65.b.- Correlaciones entre estado nutricional y datos de laboratorio en BQ

	Albúmina	Colesterol	HbA1C	VitA	VitD	VitE	VitE/Col esterol	PIVKA-II	ucOC/ OC	CTX	RANKL	IL-6
IMC	-0,009	0,141	0,253	0,267	-0,164	0,023	-0,077	0,152	0,029	-0,267	-0,113	0,228
p	NS	NS	<0,05	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	<0,05
IMM – Antropometría-	0,079	-0,022	0,036	0,290	-0,78	-0,113	-0,028	-0,084	-0,008	-0,015	0,090	0,106
p	NS	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%) – Antropometría-	0,034	-0,347	-0,389	-0,049	0,128	-0,187	0,182	-0,119	-0,015	0,369	0,270	-0,149
p	NS	<0,001	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,001	<0,01	NS
Masa magra (kg) – Antropometría-	0,169	-0,176	-0,103	0,056	-0,05	-0,123	0,085	-0,017	-0,050	-0,113	0,008	-0,040
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMM – Densitometría-	0,017	-0,171	0,029	0,095	-0,104	-0,076	0,085	-0,031	-0,026	-0,171	-0,028	0,079
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (%)– Densitometría-	0,099	-0,279	-0,361	-0,134	0,334	-0,269	-0,023	-0,174	-0,081	0,089	0,158	-0,225
p	NS	<0,01	<0,01	NS	<0,001	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masa magra (kg)– Densitometría-	0,129	-0,092	-0,125	0,224	-0,042	-0,121	0,034	0,014	0,021	0,068	0,149	0,058
p	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ángulo de fase	0,273	-0,307	-0,256	0,162	0,005	-0,181	0,245	0,051	-0,096	-0,074	0,112	-0,015
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar media	0,210	-0,197	-0,273	0,257	0,206	-0,125	0,115	0,049	0,096	-0,003	0,021	-0,041
p	NS	NS	<0,05	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar máxima	0,239	-0,193	-0,288	0,249	0,198	-0,125	0,111	0,039	0,095	-0,011	0,024	-0,011
p	<0,05	NS	<0,05	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Jamar ajustada por kg de masa magra	0,056	-0,188	-0,332	0,260	0,314	-0,056	0,103	0,074	0,119	0,121	0,074	0,121
p	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

IMM: índice de masa magra (según ESPEN). HbA1c: hemoglobina glicosilada. Vit: vitamina. PIVKA-II: proteínas inducidas por el déficit de vitamina K. ucOC/OC: cociente osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total. CTX: degradación de los telopeptidos del colágeno tipo 1. RANKL: ligando RANK –Receptor activador of nuclear factor kB. IL-6: interleuquina 6. NS: no significación estadística

4.2.- CORRELACIONES ENTRE ESTADO ÓSEO Y VARIABLES CLÍNICAS

4.2.1.- Correlaciones entre estado óseo con encuesta dietética

Estudiamos las correlaciones entre el estado óseo y la encuesta dietética tanto en sujetos con FQ como en BQ.

En los sujetos con FQ, se observó una correlación negativa entre la densidad mineral ósea y las calorías ingeridas ($r = -0,432$, $p = 0,015$), hidratos de carbono ($r = -0,421$, $p = 0,018$), proteínas ($r = -0,445$, $p = 0,012$) por kg de peso y vitamina D ($r = -0,432$, $p = 0,015$). Se encontró una correlación negativa entre el T-score y la ingesta de calorías ($r = -0,461$, $p = 0,018$) y de hidratos de carbono por kg de peso ($r = -0,440$, $p = 0,025$) y entre los ácidos grasos omega 3 ($r = -0,464$, $p = 0,017$). Hallamos una correlación negativa entre el Z-score y la ingesta de calorías ($r = -0,409$, $p = 0,022$), de hidratos de carbono ($r = -0,375$, $p = 0,038$) y de proteínas por kg de peso ($r = -0,374$, $p = 0,038$), también se encontró una correlación negativa con la vitamina D ($r = -0,400$, $p = 0,026$).

Tabla 66.a.- Correlaciones entre estado óseo y encuesta dietética en FQ

	Calorías/ kg de peso	H de C /kg peso	Proteín as /kg peso	Lípidos /kg peso	Ac. grasos omega3	Ac. grasos omega6	Dieta Mediterránea	Vit.A	Vit.D	Vit.E	Vit.K
DMO	-0,432	-0,421	-0,445	-0,349	-0,091	0,267	-0,088	-0,236	-0,432	0,054	-0,071
p	<0,05	<0,05	0,05	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS
CMO	-0,240	-0,278	-0,184	-0,097	0,161	0,311	-0,141	0,076	-0,229	0,064	-0,027
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T-score	-0,409	-0,440	-0,340	-0,354	-0,465	-0,023	-0,275	-0,181	-0,299	-0,092	0,111
p	<0,05	<0,05	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Z-score	-0,409	-0,375	-0,374	-0,344	-0,197	0,112	-0,087	-0,258	-0,400	0,007	0,099
p	<0,05	<0,05	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS

DMO: densidad mineral ósea. CMO: cantidad mineral ósea. H de C: hidratos de carbono. Vit: vitaminas. NS: no significación estadística

*Se consideró la ingesta dietética y suplementación de las vitaminas liposolubles

Resultados

En los pacientes con BQ, se observó una correlación positiva entre la densidad mineral ósea y la ingesta de ácidos grasos omega 6 ($r = 0,287$, $p = 0,023$). Encontramos una correlación negativa entre el T-score y la ingesta de vitamina K ($r = -0,272$, $p = 0,031$) y una correlación positiva con la ingesta de ácidos grasos omega 6 ($r = 0,250$, $p = 0,049$). No se obtuvieron correlaciones significativas con el resto de variables.

Tabla 66.b.- Correlaciones entre estado óseo y encuesta dietética en BQ

	Calorías/ kg de peso	H de C /kg peso	Proteín as /kg peso	Lípidos /kg peso	Ac. grasos omega3	Ac. grasos omega6	Dieta Mediterránea	Vit.A	Vit.D	Vit.E	Vit.K
DMO	-0,007	-0,041	0,032	0,0	0,158	0,287	0,089	0,213	0,163	0,132	-0,172
p	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS
CMO	-0,190	-0,201	-0,061	0,202	0,249	0,252	0,057	-0,022	0,191	0,142	-0,113
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T-score	0,086	0,034	0,095	0,108	0,177	0,250	0,042	0,113	-0,076	-0,126	-0,272
p	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	<0,05
Z-score	0,040	0,001	-0,002	0,083	0,170	0,164	0,117	0,009	-0,045	-0,029	-0,072
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

DMO: densidad mineral ósea. CMO: cantidad mineral ósea. H de C: hidratos de carbono. Vit: vitaminas. NS: no significación estadística

*Se consideró la ingesta dietética y suplementación de las vitaminas liposolubles

4.2.2.- Correlaciones entre estado óseo con los datos de laboratorio

Se estudiaron correlaciones entre el estado óseo y los datos analíticos de laboratorio.

En el grupo de pacientes con FQ, encontramos correlaciones negativas entre el Z-score y la osteocalcina infracarboxilada -ucOC- ($r = -0,315$, $p = 0,031$). No demostramos correlaciones estadísticamente significativas con el resto de variables analizadas.

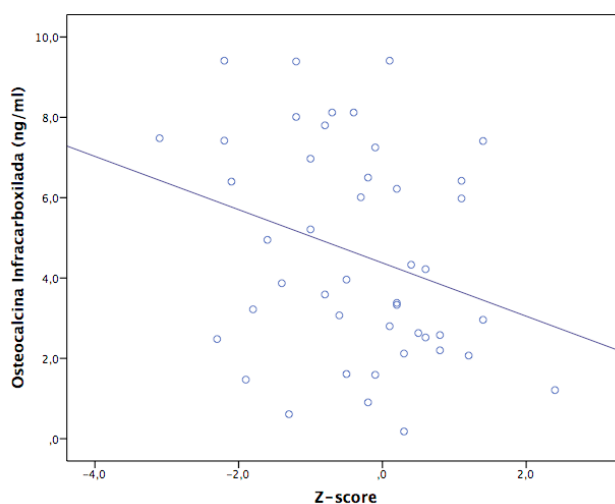
Tabla 67.a.- Correlaciones entre estado óseo y datos de laboratorio en FQ

	Albúmina	VitA	VitD	VitE	VitE/Colesterol	PIVKA-II	ucOC/OC	ucOC	OC total	CTX	RANKL	IL-6	PCR
DMO	0,022	-0,034	-0,016	-0,056	-0,037	-0,023	0,007	-0,101	-0,087	-0,039	0,014	-0,083	-0,175
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CMO	0,299	-0,026	-0,100	-0,100	-0,012	0,212	0,164	0,163	-0,163	0,098	-0,165	0,016	0,073
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T-score	-0,022	-0,008	-0,006	-0,125	-0,054	-0,102	-0,033	-0,235	-0,024	0,292	0,030	-0,077	-0,236
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Z-score	-0,100	-0,019	0,057	-0,085	-0,009	-0,161	-0,104	-0,315	-0,084	-0,014	0,006	-0,057	-0,278
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS

DMO: densidad mineral ósea. CMO: cantidad mineral ósea. Vit: vitamina. PIVKA-II: proteínas inducidas por el déficit de vitamina K. ucOC/OC: cociente osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total. ucOC: osteocalcina infracarboxilada. OC: osteocalcina. CTX: degradación de los telopéptidos del colágeno tipo 1. RANKL: ligando RANK – Receptor activador of nuclear factor kB. IL-6: interleuquina 6. NS: no significación estadística

Figura 26.a. Relación entre osteocalcina infracarboxilada y Z-score en FQ

$$r = -0,315, p < 0,05$$



En el grupo de BQ hallamos correlaciones negativas entre la densidad mineral ósea y el CTX ($r = -0,227$, $p = 0,019$) y una correlación positiva con el RANKL ($r = 0,197$, $p = 0,043$). Se evidenció una correlación negativa entre el CTX y el T-score ($r = -0,279$, p

Resultados

= 0,005) y el Z-score ($r = -0,301$, $p = 0,002$); además, observamos una correlación negativa entre el Z-score y la osteocalcina infracarboxilada ($r = -0,299$, $p = 0,002$).

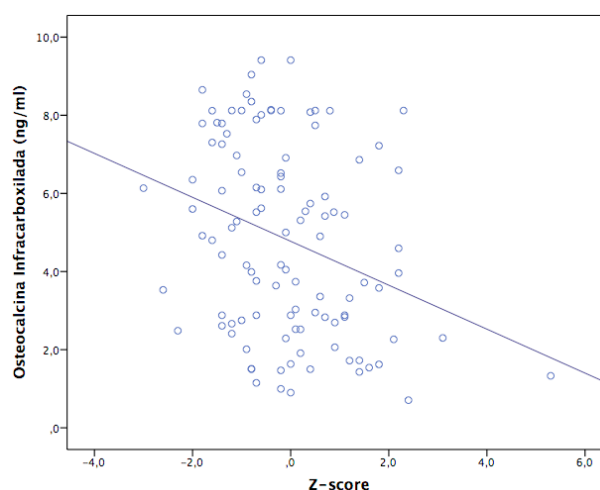
Tabla 67.b.- Correlaciones entre estado óseo y datos de laboratorio en BQ

	Albúmina	VitA	VitD	VitE	VitE/Colesterol	PIVKA-II	ucOC/OC	ucOC	OC total	CTX	RANKL	IL-6	PCR
DMO	0,087	0,025	0,013	-0,072	0,031	-0,089	0,037	-0,159	-0,120	-0,227	0,197	-0,131	0,030
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	NS	NS
CMO	0,126	0,125	0,030	-0,150	0,031	-0,079	-0,048	-0,199	-0,129	-0,192	0,157	-0,035	-0,106
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T-score	0,026	-0,029	-0,022	-0,057	0,026	-0,076	0,052	-0,176	-0,162	-0,279	0,167	-0,106	-0,020
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS
Z-score	-0,033	-0,015	0,094	0,140	0,027	-0,028	-0,082	-0,299	-0,125	-0,301	0,0	-0,018	0,076
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	<0,01	NS	NS	NS

DMO: densidad mineral ósea. CMO: cantidad mineral ósea. PIVKA-II: proteínas inducidas por el déficit de vitamina K. ucOC/OC: cociente osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total. ucOC: osteocalcina infracarboxilada. OC: osteocalcina. CTX: degradación de los telopéptidos del colágeno tipo 1. RANKL: ligando RANK –Receptor activador of nuclear factor kB. IL-6: interleuquina 6. NS: no significación estadística

Figura 26.b. Relación entre osteocalcina infracarboxilada y Z-score en BQ

$r = -0,299$, $p < 0,01$



4.3.- CORRELACIONES ENTRE FUNCIÓN PULMONAR Y DATOS DE LABORATORIO

En el grupo de FQ, se observaron correlaciones positivas entre las reagudizaciones totales y la HbA1c ($r = 0,452$, $p = 0,002$), el cociente ucOC/OC ($r = 0,400$, $p = 0,005$), el RANKL ($r = 0,309$, $p = 0,029$) y la IL-6 ($r = 0,468$, $p = 0,001$); entre las reagudizaciones graves y la HbA1c ($r = 0,376$, $p = 0,011$) y la IL-6 ($r = 0,370$, $p = 0,009$) y entre las reagudizaciones leves con la HbA1c ($r = 0,300$, $p = 0,045$), con el ucOC/OC ($r = 0,370$, $p = 0,010$), el RANKL ($r = 0,288$, $p = 0,043$) y la IL-6 ($r = 0,436$, $p = 0,002$).

Las reagudizaciones totales presentaron correlaciones negativas con los niveles de vitamina A ($r = -0,309$, $p = 0,023$) y entre las reagudizaciones graves y la albúmina ($r = -0,344$, $p = 0,009$) y la vitamina A ($r = -0,381$, $p = 0,004$).

Hallamos correlaciones positivas entre la cantidad de esputo y los niveles de interleuquina 6 ($r = 0,388$, $p = 0,015$). La puntuación Bahlha correlacionó de forma negativa con la HbA1c ($r = -0,621$, $p = 0,008$), la vitamina D ($r = -0,623$, $p = 0,003$) y la interleuquina 6 ($r = -0,655$, $p = 0,002$). Objetivamos correlaciones negativas entre la HbA1c y el FEV1% ($r = -0,470$, $p = 0,002$), el FVC ($r = -0,399$, $p = 0,008$) y el FEV1/FVC ($r = -0,393$, $p = 0,010$); entre el FEV1/FVC y niveles de vitamina D ($r = -0,330$, $p = 0,019$); entre el FEV1 y la vitamina E/colesterol ($r = -0,336$, $p = 0,021$), el ucOC/OC ($r = -0,317$, $p = 0,032$) y entre el FEV1/FVC y la vitamina E ($r = -0,331$, $p = 0,021$) y la vitamina E/colesterol ($r = -0,371$, $p = 0,010$). Objetivamos correlaciones positivas entre la osteocalcina total y el FEV1% ($r = 0,393$, $p = 0,007$) y la FVC ($r = 0,353$, $p = 0,015$) y correlaciones negativas entre la osteocalcina total y las reagudizaciones ($r = -0,302$, $p = 0,037$) y las reagudizaciones leves ($r = -0,291$, $p = 0,045$).

También observamos correlaciones negativas entre los niveles de IL-6 y el FEV1% ($r = -0,451$, $p = 0,001$), el FVC ($r = -0,410$, $p = 0,004$) y el FEV1/FVC ($r = -0,311$, $p = 0,033$).

Resultados

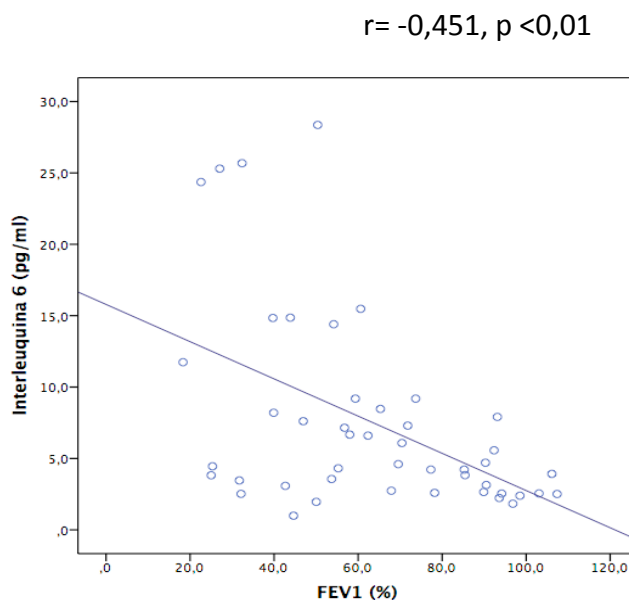
Tabla 68.a.- Correlaciones entre función pulmonar y datos de laboratorio FQ

	Albúmina	HbA1C	VitA	VitD	VitE	VitE/ Colesterol	PIVKA-II	ucOC/ OC	ucOC	OC	CTX	RANKL	IL-6
Reag. p	-0,194	0,452	-0,309	0,058	0,120	0,211	-0,28	0,400	-0,137	-0,302	-0,108	0,309	0,468
	NS	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,01
Reag. leves p	-0,044	0,300	-0,181	0,097	0,174	0,231	-0,034	0,370	-0,090	-0,291	-0,130	0,288	0,436
	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,01
Reag. graves p	-0,344	0,376	-0,381	-0,015	-0,087	0,113	0,028	0,117	-0,116	-0,091	-0,046	0,162	0,370
	<0,01	<0,05	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01
Broncorrea p	0,004	0,482	-0,267	-0,68	0,016	0,228	-,101	-0,027	-0,042	-0,009	-0,149	-0,180	0,388
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,015
Bahlla p	0,189	-0,621	-0,094	-0,623	-0,256	-0,452	0,106	-0,196	0,036	0,108	0,480	-0,094	- 0,655
	NS	<0,05	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01
FEV1% p	0,224	-0,470	0,204	-0,204	-0,263	-0,336	-0,046	-0,317	0,237	0,393	0,149	-0,103	- 0,451
	NS	<0,01	NS	NS	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,05	<0,01	NS	NS	<0,01
FVC p	0,209	-0,399	0,225	-0,092	-0,213	-0,179	0,104	-0,256	0,234	0,353	0,109	-0,162	- 0,410
	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	NS	NS	<0,01
FEV1/FVC p	0,219	-0,393	0,062	-0,330	-0,331	-0,371	-0,269	0,146	0,207	0,241	0,181	-0,038	- 0,311
	NS	<0,10	NS	<0,05	<0,05	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05



Reag: reagudizaciones. FEV1: volumen espirado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. HbA1c: hemoglobina glicosilada. Vit: vitamina. PIVKA-II: proteínas inducidas por el déficit de vitamina K. ucOC/OC: cociente osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total. ucOC: osteocalcina infracarboxilada. OC: osteocalcina. CTX: degradación de los telopéptidos del colágeno tipo 1. RANKL: ligando RANK –Receptor activator of nuclear factor kB. IL-6: interleuquina 6. NS: no significación estadística

Figura 27.a. Relación entre FEV1 (%) y niveles plasmáticos de IL-6 en FQ



En el grupo de BQ, se halló una correlación positiva entre las reagudizaciones graves y el CTX ($r = 0,254, p = 0,016$). Observamos una correlación negativa entre la HbA1c y el FVC ($r = -0,288, p = 0,004$). También se encontró una correlación negativa entre la IL-6 y el FEV1% ($r = -0,308, p = 0,001$) y el FVC ($r = -0,349, p < 0,001$). Objetivamos una correlación negativa entre la osteocalcina total y la FVC ($r = -0,193, p = 0,040$).

Resultados

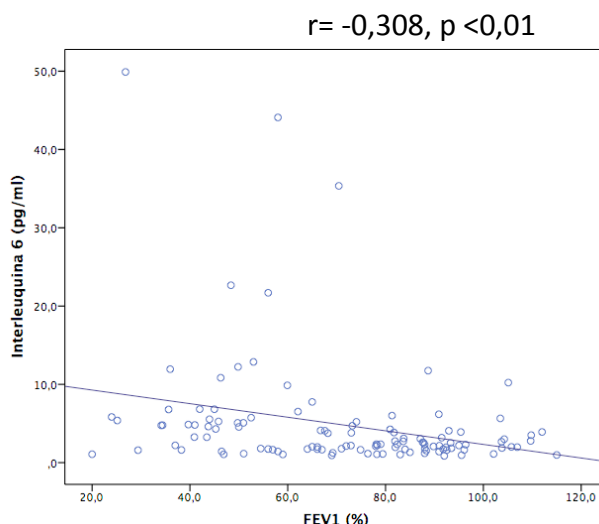
Tabla 68.b.- Correlaciones entre función pulmonar y datos de laboratorio BQ

	Albúmina	HbA1C	VitA	VitD	VitE	VitE/ Colesterol	PIVKA-II	ucOC/ OC	ucOC	OC	CTX	RANKL	IL-6
Reag. p	-0,039	-0,015	-0,121	-0,127	0,185	0,045	-0,195	-0,048	-0,003	0,050	0,050	0,039	0,068
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Reag. leves p	-0,060	0,031	-0,114	-0,114	0,188	0,022	-0,136	-0,018	-0,059	-0,018	-0,019	0,006	0,087
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Reag. graves p	-0,58	0,187	-0,014	-0,040	0,064	0,123	-0,081	-0,075	0,143	0,182	0,254	0,148	0,043
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS
Broncorrea p	-0,092	-0,115	-0,115	-0,092	0,013	0,057	-0,87	-0,091	0,011	0,113	0,061	0,069	0,121
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bahlla p	0,075	-0,233	0,131	0,064	0,240	0,041	0,158	0,194	0,191	-0,094	0,119	0,036	- 0,233
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS
FEV1% p	0,042	-0,170	0,016	0,136	-0,071	-0,175	0,067	0,152	0,040	-0,146	-0,073	0,077	- 0,308
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01
FVC p	0,006	-0,288	-0,090	0,101	-0,090	-0,148	0,144	0,179	0,027	-0,193	-0,053	0,076	- 0,349
	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	<0,001
FEV1/FVC p	0,031	-0,145	-0,156	0,031	-0,170	-0,093	-0,090	0,159	0,088	-0,011	0,058	0,124	- 0,174
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS



Reag: reagudizaciones. FEV1: volumen espirado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. HbA1c: hemoglobina glicosilada. Vit: vitamina. PIVKA-II: proteínas inducidas por el déficit de vitamina K. ucOC/OC: cociente osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total. ucOC: osteocalcina infracarboxilada. OC: osteocalcina. CTX: degradación de los telopéptidos del colágeno tipo 1. RANKL: ligando RANK –Receptor activator of nuclear factor kB. IL-6: interleuquina 6. NS: no significación estadística

Figura 27.b. Relación entre FEV1 (%) y niveles plasmáticos de IL-6 en BQ



4.4.- CORRELACIONES ENTRE DATOS DE LABORATORIO E INGESTA DE VITAMINAS TOTALES

Se estudiaron las correlaciones tanto en los sujetos con FQ como en los que presentaban BQ.

En el grupo de FQ se halló una correlación positiva entre la 25-OH-Vitamina D y la ingesta de vitamina D ($r = 0,402, p = 0,028$) y de vitamina K ($r = 0,341, p = 0,027$). Se evidenció una correlación positiva entre la ingesta de vitamina D y los niveles de vitamina E ($r = 0,479, p = 0,009$) y de vitamina E/colesterol ($r = 0,564, p = 0,001$); también se correlacionó de forma positiva la ingesta de vitamina K y los niveles de vitamina E/colesterol ($r = 0,414, p = 0,010$). Además, se demostró una correlación positiva entre el RANKL y la ingesta de vitamina A ($r = 0,597, p = 0,001$) y de vitamina D ($r = 0,612, p = 0,001$).

5.- CONCORDANCIA ENTRE LOS DATOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR DIFERENTES TÉCNICAS

De los 182 sujetos evaluados, disponemos de datos antropométricos en 167 pacientes; no obstante solo se realizó impedanciometría a 52 y densitometría a 110.

En la tabla 69 se muestra la concordancia entre los valores de composición corporal por impedanciometría y densitometría. Se observó una alta concordancia entre los valores del peso (coeficiente de correlación intraclase: 0,998), de masa grasa (CCI de 0,950) y de masa magra (CCI de 0,957). Al evaluar la concordancia entre la masa grasa expresada en % el CCI fue de 0,882 y para la masa magra de 0,908.

Tabla 69. Concordancia entre los valores de composición corporal por impedanciometría y densitometría

	Densitometría	Impedanciometría	CCI
	(m ± DE)	(m ± DE)	
Peso (kg)	63,5 ± 14,0	63,2 ± 14,8	0,998
Masa grasa (kg)	21,0 ± 9,7	17,6 ± 9,7	0,950
Masa magra (kg)	42,5 ± 9,3	46,0 ± 10,6	0,957
Masa grasa(%)	32,3 ± 10,5	26,9 ± 8,9	0,882
Masa magra (%)	67,7 ± 10,5	73,5 ± 8,5	0,908

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase

También se analizó la concordancia entre antropometría y densitometría. Los datos se muestran en la tabla 70. Hubo una alta concordancia en los valores de masa magra expresada en kg (CCI de 0,951) y masa grasa en kg (CCI de 0,953) entre las dos técnicas. La concordancia en los valores de masa magra y grasa expresadas en % fue de CCI 0,909.

Tabla 70. Concordancia entre los valores de composición corporal por antropometría y densitometría

	Densitometría	Antropometría	CCI
	(m ± DE)	(m ± DE)	
Masa grasa (kg)	21,0 ± 9,7	18,4 ± 8,1	0,953
Masa magra (kg)	42,5 ± 9,3	44,8 ± 10,1	0,951
Masa grasa (%)	32,3 ± 10,5	28,5 ± 8,7	0,909
Masa magra (%)	67,7 ± 10,5	71,5 ± 8,7	0,909

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase

En la tabla 71 se muestra la concordancia entre impedanciometría y antropometría en los valores de masa magra y grasa. Se observó una alta concordancia entre las dos técnicas con un CCI de 0,976 en masa grasa y un CCI de 0,966 en masa magra. Al evaluar la concordancia de las técnicas expresando en porcentaje la masa magra el CCI fue de 0,935 y de masa grasa de 0,893.

Tabla 71. Concordancia entre los valores de composición corporal por antropometría y impedanciometría

	Impedanciometría	Antropometría	CCI
	(m ± DE)	(m ± DE)	
Masa grasa (kg)	17,6 ± 9,7	18,4 ± 8,1	0,976
Masa magra (kg)	46,0 ± 10,6	44,8 ± 10,1	0,966
Masa grasa (%)	26,9 ± 8,9	28,5 ± 8,7	0,893
Masa magra (%)	73,5 ± 8,5	71,5 ± 8,7	0,935

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase

En las tablas 72, 73 y 74 se comparan el porcentaje de pacientes con desnutrición de masa magra (índice de masa magra < de 16 kg/m² en varones y <15 kg/m² en mujeres –empleados en estudios realizados por *Schols et al*) detectados por las diferentes técnicas. El coeficiente kappa fue de 0,497 al comparar la antropometría con la densitometría; de 0,411 entre impedanciometría y densitometría y de 0,757 entre la antropometría y la impedanciometría.

Resultados

Tabla 72.- Concordancia en el porcentaje de pacientes desnutridos según índice de masa magra medido por densitometría y antropometría

	Densitometría	Antropometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	61 (50,8)	85 (70,8)	0,497
Desnutrición de masa magra	59 (49,2)	35 (29,2)	

Tabla 73. Concordancia en el porcentaje de pacientes desnutridos según índice de masa magra medido por densitometría e impedanciometría

	Densitometría	Impedanciometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	27 (51,9)	40 (76,9)	0,411
Desnutrición de masa magra	25 (48,1)	12 (23,1)	

Tabla 74. Concordancia en el porcentaje de pacientes desnutridos según índice de masa magra medido por antropometría e impedanciometría

	Antropometría	Impedanciometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	43 (64,2)	50 (74,6)	0,757
Desnutrición de masa magra	24 (35,8)	17 (25,4)	

También se compararon los pacientes con desnutrición de masa magra según los criterios de la ESPEN (índice de masa magra < de 17 kg/m² en varones y <15 kg/m² en mujeres) por las diferentes técnicas (ver tablas 75, 76 y 77). Al comparar la antropometría con la densitometría el coeficiente kappa fue de 0,420; en la comparación entre impedanciometría con densitometría el coeficiente kappa fue de 0,345 y al comparar la antropometría con la impedanciometría dicho coeficiente fue de 0,707.

Tabla 75. Concordancia en el porcentaje de pacientes desnutridos según índice de masa magra medido por densitometría y antropometría. Criterios ESPEN

	Densitometría	Antropometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	39 (42,4)	61 (66,3)	0,420
Desnutrición de masa magra	53 (57,6)	31 (33,7)	

Tabla 76. Concordancia en el porcentaje de pacientes desnutridos según índice de masa magra medido por densitometría e impedanciometría. Criterios ESPEN

	Densitometría	Impedanciometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	23 (44,2)	39 (75)	0,345
Desnutrición de masa magra	29 (55,8)	13 (25)	

Tabla 77. Concordancia en el porcentaje de pacientes desnutridos según índice de masa magra medido por antropometría e impedanciometría. Criterios ESPEN

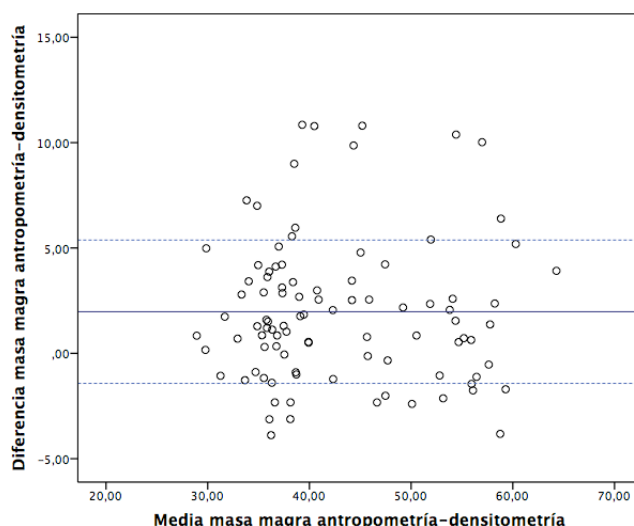
	Antropometría	Impedanciometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	34 (63,0)	39 (72,2)	0,707
Desnutrición de masa magra	20 (37)	15 (27,8)	

Resultados

6.- GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS DATOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR DIFERENTES TÉCNICAS: ANÁLISIS DE DIFERENCIAS INDIVIDUALES POR MÉTODO DE BLAND Y ALTMAN

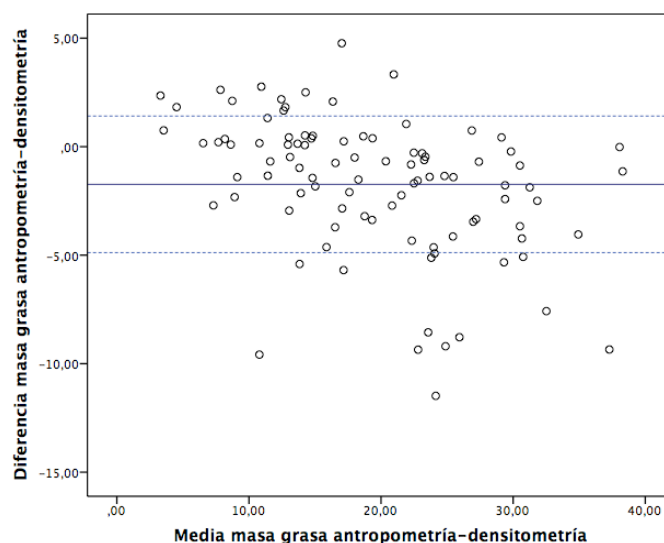
En la Figura 28 se muestra el gráfico “diferencia frente a media de Bland-Altman” para comparar la masa magra estimada por antropometría y por densitometría (en kg). La diferencia entre masa magra medida por antropometría y densitometría tuvo una media de $+ 1,975 \pm 3,4$ kg a favor de la antropometría. Se observó que los puntos se distribuían de forma similar en función de los valores de la masa magra.

Figura 28. Bland-Altman. Comparación entre masa magra por antropometría y densitometría.



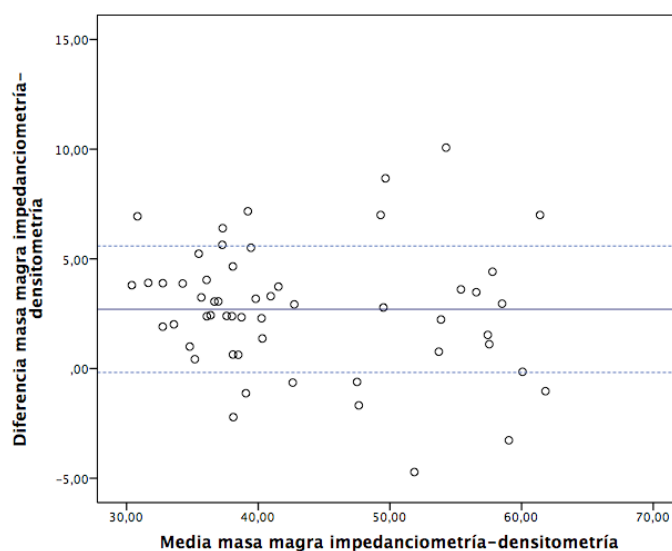
En la Figura 29 se compara la masa grasa medida por antropometría y densitometría. La media de la diferencia entre masa grasa por antropometría y densitometría era de -1,41 kg y su desviación estándar era de 3,15 kg. Se observó como los puntos se distribuyeron tendiendo a aumentar la infraestimación a partir de 20 kg de media de masa grasa. Además se demostró como existía importante dispersión con muchos puntos se situados por fuera de dos desviaciones estándar de la media de la diferencia.

Figura 29. Bland-Altman. Comparación entre masa grasa por antropometría y densitometría



En la Figura 30 se muestra la comparación entre masa magra por impedanciometría y densitometría. La media de la diferencia entre ambas fue de $2,7 \pm 2,88$ kg a favor de la impedanciometría. Se observó como la distribución de los puntos no varió en función de los valores medios de masa magra. Además se objetivó como existía importante dispersión con muchos puntos se situados por fuera de dos desviaciones estándar de la media de la diferencia.

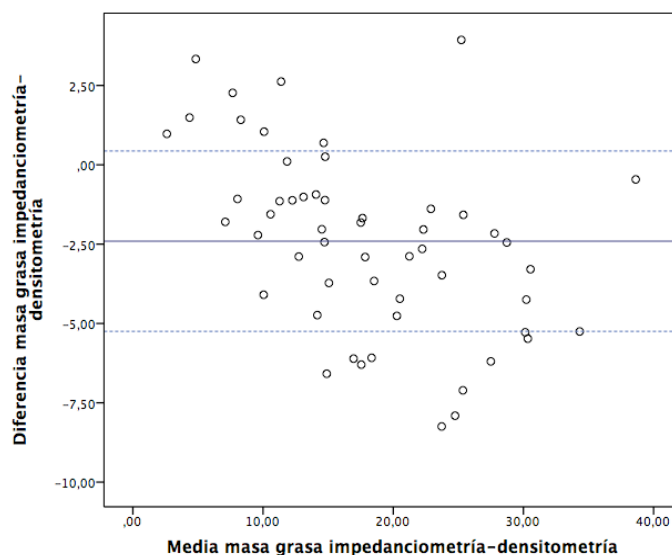
Figura 30. Bland-Altman. Comparación entre masa magra por impedanciometría y densitometría



Resultados

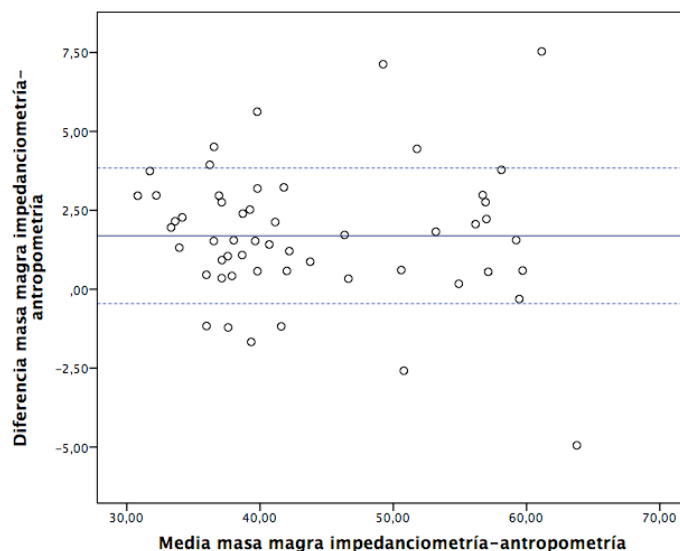
En la Figura 31 se muestra la comparación entre masa grasa por impedanciometría y densitometría. La media de la diferencia entre impedanciometría y densitometría fue de - 2,41 kg y su desviación estándar fue de 2,84 kg. Se observó que los valores se distribuían de forma no uniforme tendiendo a sobreestimar la masa grasa en personas con poca adiposidad e infraestimarla en personas con mayor cantidad de grasa.

Figura 31. Bland-Altman. Comparación entre masa grasa por impedanciometría y densitometría



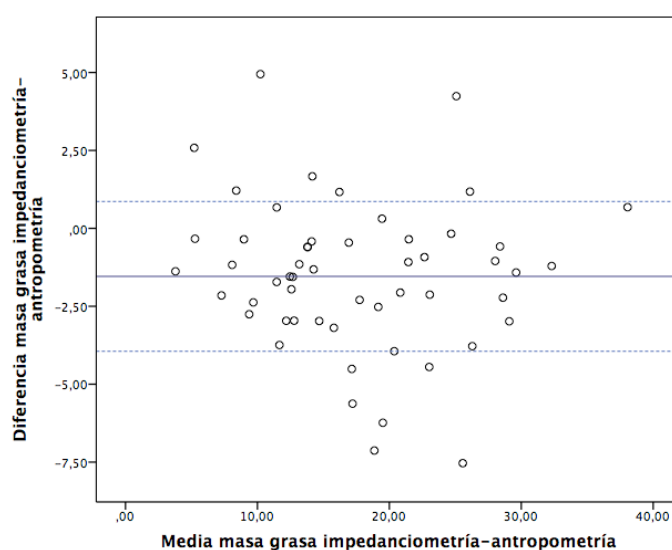
En la figura 32 se muestra la comparación entre masa magra por impedanciometría y antropometría. La media de la diferencia entre masa magra por impedanciometría y antropometría fue de 1,69 kg $\pm$ 2,15 kg a favor de la impedancia. Se observó que los valores se distribuían homogéneamente en función de la media de la masa magra.

Figura 32. Bland-Altman. Comparación entre masa magra por impedanciometría y antropometría



En la figura 33 se muestra la comparación entre los valores de masa grasa por impedanciometría y antropometría. La media de la diferencia entre ambas fue de – 1,54 kg y su desviación estándar de 2,4 kg. Los valores tendieron a distribuirse homogéneamente en función de la media de masa grasa.

Figura 33. Bland-Altman. Comparación entre masa grasa por impedanciometría y antropometría



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La muestra de sujetos estaba constituida por pacientes que presentaban diagnóstico de Fibrosis Quística (FQ) o Bronquiectasias no debidas a FQ (BQ) sin distinción entre la etiología desencadenante.

En el caso de los pacientes con FQ, al ser seguidos en una unidad especializada para adultos presentaban características clínicas ligeramente diferentes a las que se describen en la literatura en series de niños. La mutación más frecuentemente encontrada fue la F508del, con una proporción similar a lo publicado en España por *Alonso et al* (5). La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria aconteció en un 42,4% de los casos. Se evidenció que los microorganismos colonizantes fueron por orden de frecuencia *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, seguidos de *Haemophilus influenzae* (22)(27), siendo menos frecuente la colonización por otros microorganismos como micobacterias. Sufrieron reagudizaciones leves-moderadas el 84,5% de los sujetos y graves el 27,6%. La afectación digestiva fue la forma de presentación de la enfermedad en el 32,2 % de los casos, a pesar estar descrito como trastorno primario más frecuente en edad pediátrica (28). La prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina fue del 76,3%, siendo inferior a lo encontrado en series pediátricas y similar a la prevalencia que encontramos en adultos (31). Esto puede ser debido a que casi un tercio de nuestros pacientes habían sido diagnosticados en la edad adulta lo que implica mutaciones de menor gravedad fenotípica y mayor afectación únicamente pulmonar. Con respecto a la afectación hepática únicamente el 22% de los pacientes la presentaban, la mayoría en su forma leve como esteatosis hepática y litiasis. Sólo un paciente presentaba cirrosis ya que es una afectación que suele aparecer y progresar rápidamente en la infancia siendo poco prevalente su desarrollo en edad adulta (35)(36). La esteatosis se ha descrito en hasta el 67% de los pacientes con FQ, generalmente asociado a desnutrición severa o a déficits nutricionales específicos. Encontramos otras

afectaciones características de la enfermedad con una frecuencia similar a la descrita en la literatura para adultos como el síndrome de obstrucción de intestino distal en el 20% (35). La prevalencia de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono relacionado con la FQ (TMHC-FQ) fue de un 46,6% con un 35,6% de diabetes relacionada con la FQ (DRFQ), observándose una prevalencia superior a lo publicado por nuestro grupo hace más de 10 años (44) y similar a la descrita para otras series de adultos con edad parecida (43). Probablemente, este hecho esté relacionado con el incremento de la edad media de nuestra serie ya que los TMHC-FQ son una alteración que aumenta en frecuencia con la edad, siendo una manifestación tardía en el proceso de la enfermedad. El tratamiento de elección en nuestra serie para los TMHC-FQ fue la insulina, como recomiendan las guías de práctica clínica (33)(48).

En el grupo de sujetos que presentaban BQ, la edad media fue de 49,6 años con una edad claramente inferior a lo publicado en otras series y con respecto a la media nacional (edad media 64,9 años) (105)(118)(146)(125). Ésto puede ser debido a que en nuestra Unidad solo se atienden BQ de etiología susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudizaciones de repetición. Las BQ fueron más frecuentes en mujeres suponiendo el 62,6%, de forma similar a otras publicaciones (89)(94)(96). Como se ha señalado previamente, las BQ son consecuencia de una gran variedad de procesos patológicos, variando su desencadenante según las series publicadas dependiendo de la edad, el área geográfica y el protocolo de estudio empleado (102)(105)(125). En un trabajo recientemente publicado que incluía a más de 2047 sujetos con BQ, se observó que la etiología más frecuente fue la postinfecciosa (30%, incluyendo la tuberculosis –TBC- 19% y las no debidas a TBC 11%), seguida de la idiopática (24,2%), la FQ (12,5%) y las inmunodeficiencias primarias (9,4%). La causa más frecuente de bronquiectasias en nuestra muestra fueron también las postinfecciosas (no causadas por TBC (22,8%) y desencadenadas tras TBC (13,2%). Le siguen las BQ en el contexto de la “enfermedad relacionada con la FQ (23,7%)”, es decir bronquiectasias en el contexto de pacientes heterocigotos para la mutación del CFTR y que no cumplen criterios de FQ; no obstante, en la mayoría de las series, esta causa se incluye dentro de las formas idiopáticas, por lo que en nuestra serie las que no tienen causa aparente son sólo el 9.6% de los casos. Entre las causas más frecuentes de BQ, le siguen el síndrome de



Discusión

Kartagener (12,3%), el cilio inmóvil (7,9%) y una miscelánea de patologías (ver tabla 17).

Las reagudizaciones fueron menos frecuentes en los BQ que en los sujetos con FQ; las reagudizaciones respiratorias leves (76,9%) fueron más frecuentes que las graves (10,9%) (146). Los microorganismos más frecuentemente aislados en nuestra muestra fueron por orden *Pseudomona aeruginosa* (56,9%), seguido de *Haemophilus influenzae* (43,1%), siendo menos frecuente que el grupo de FQ la colonización por *Staphylococcus aureus* (27,6%); con una mayor prevalencia de colonización, principalmente de Pseudomonas, con respecto a lo publicado en diversos trabajos (89)(112)(113)(114). Quizás ésto se deba a que el criterio empleado en este trabajo difiere con respecto a otros; así se ha considerado como colonización haber tenido tres cultivos positivos en un año en alguna ocasión “independientemente del momento del estudio” mientras que en los estudios referidos en la literatura se considera como colonización que los cultivos sean positivos sucesivamente en tres ocasiones en el último año (146)(114)(120)(126). La aspergilosis broncopulmonar en BQ fue infrecuente en nuestra serie (1,1%). Los trastornos relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono fueron menos frecuentes en los sujetos con BQ en comparación con los sujetos con FQ, encontrando una prevalencia de diabetes mellitus del 10,7% y recibiendo en su mayoría tratamiento con antidiabéticos orales, por consiguiente, similar a la población general.

Hemos evaluado en el contexto de la práctica clínica habitual, tanto en personas con FQ como con BQ, la prevalencia de síntomas de depresión y ansiedad y la percepción de calidad de vida determinados por diferentes escalas: cuestionario de ansiedad y depresión (HADS-A y D), cuestionario respiratorio de St.George (SGRQ) y de calidad de vida para bronquiectasias (QOL-B), ambos validados para población española por nuestro grupo y otros autores (140)(318)(317). Observamos una elevada prevalencia de síntomas de ansiedad determinada por HADS-A en sujetos con FQ - 26,9% (15% graves) -y especialmente en los pacientes con BQ-40,8% (25% graves). Con respecto a los síntomas depresivos se observaron prevalencias elevadas en BQ -21,1% (13% graves)- y algo inferiores en FQ -11,5% (4% graves)-. Los datos en FQ son muy parecidos a los publicados por nosotros en una amplia muestra de pacientes en España

(323) y también en pacientes con BQ de un estudio multicéntrico coordinado por nuestro grupo (141).

Estos datos son superiores a lo publicado por *Haro et al* en la población general, encontrándose un 4,3% de trastornos depresivos y un 6,2% para los trastornos relacionados con la ansiedad (324). Los pacientes con BQ presentaron una peor puntuación tanto por SGRQ como por QOL-B que los pacientes con FQ aunque no encontramos significación estadística. A la hora de valorar los resultados debemos tener en cuenta que no todos los pacientes respondieron a los cuestionarios. Aunque demostramos que la muestra analizada fue similar a la población; es posible que en la anamnesis habitual se detectaran síntomas de alarma motivo por el que se le pasaron los cuestionarios. Sin embargo, como se ha comentado previamente, nuestros resultados son similares a lo publicado en la literatura por nosotros y otros en estudios uni o multicéntricos (141)(323)(325). Existen, además, múltiples factores que parecen influir en esta elevada prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión, no solo relacionados con la esfera física (141)(325), como estar desempleado, presentar comorbilidades, la edad avanzada, el sexo, el nivel educativo, el número de exacerbaciones, las complicaciones o la percepción de calidad de vida, entre otros. En una publicación de nuestro grupo demostramos que los pacientes con mayor adherencia a una dieta de patrón Mediterráneo tenían una menor probabilidad de presentar síntomas de depresión y ansiedad (141). En este trabajo no hemos podido observar asociaciones de la escala Predimed y los síntomas, posiblemente al reducir el tamaño muestral respecto al estudio previo y emplear otro punto de corte con menor severidad. Además, en otro trabajo de nuestro grupo pusimos de manifiesto que independientemente de la función pulmonar, los pacientes que presentaban depresión o ansiedad tenían una peor puntuación en la escala QOL-B (323). Por lo tanto, es de gran relevancia la detección precoz de estos trastornos, la derivación adecuada a salud mental en casos que lo necesiten y actuar sobre los diversos factores que puedan influir.

2.-ESTADO NUTRICIONAL.

En nuestro estudio se realiza una valoración nutricional integral con medición múltiples parámetros: encuesta dietética, medidas de composición corporal (con diferentes técnicas), fuerza periférica y estudio analítico en una población de BQ que incluye tanto sujetos con FQ como pacientes con BQ no debidas a FQ. Posiblemente sea el trabajo realizado en BQ más amplio realizado hasta la fecha en la que se integran todas estas variables (no así en FQ).

Hasta hace pocos años se consideraba: “la FQ se asocia a malnutrición”, debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufría un deterioro de su estado nutricional en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos. Actualmente, la prevalencia de desnutrición en la FQ ha disminuido notablemente aunque siguen comunicándose cifras cercanas al 25-30% de los sujetos tanto en niños como en adultos o mayores dependiendo del criterio empleado. La génesis de la malnutrición está motivada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por tres factores, el aumento de los requerimientos, el descenso en la ingesta y el aumento de las pérdidas (33)(35)(73)(326). Es importante alcanzar un adecuado estado nutricional ya que se ha relacionado con una mejor función pulmonar, mejorando los objetivos clínicos y la supervivencia (327). De este modo, ante el elevado riesgo de desnutrición, la guía ESPEN enfatiza en realizar cribado y diagnóstico nutricional –considerando las posibles complicaciones de la enfermedad- para pautar un adecuado soporte nutricional siempre que sea necesario (33).

Según la CFF (Cystic Fibrosis Foundation), se recomienda intentar alcanzar en adultos un IMC $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ en mujeres e IMC $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en varones ya que se relaciona con un peso que se asocia a mejor función pulmonar (328). Sin embargo, a pesar de la mejoría en la evolución de la enfermedad y del estado nutricional, según el último Registro Europeo de Fibrosis Quística existe una elevada prevalencia de desnutrición determinada por IMC (inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$), aproximadamente del 30% de los adultos. El IMC medio de nuestros pacientes es ligeramente superior al publicado en el registro europeo de FQ en 2014 (22 vs 21) para una edad similar media (329). En nuestra serie, la tasa de desnutrición en la población de FQ determinada por IMC fue

del 13,8%, similar o ligeramente inferior a lo publicado en otras series (330). *Stephenson et al* observaron que las personas con sobrepeso y obesas eran mayores, tenían mejor función pulmonar, genotipos menos severos y menos prevalencia de insuficiencia pancreática. No obstante, dentro de los pacientes desnutridos, el aumento del IMC se asociaba con mayor claridad a la función pulmonar respecto a los que tenían obesidad o sobrepeso (330). Además, el aumento en el IMC no se asocia siempre con una mejor función pulmonar ya que influye también la masa libre de grasa. En el presente estudio no encontramos que los pacientes que tenían inferior IMC tuvieran peor función pulmonar, pero sí una asociación con otras variables de gravedad de la afectación pulmonar como el Bahlla: los pacientes con un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ tenían un Bahlla inferior que los que tenían un IMC igual o superior, hallándose además una correlación positiva en ambos parámetros. También observamos que los pacientes con IMC más bajo presentaban un estado de inflamación mayor, (niveles más elevados de IL-6) y se asoció a mayor número de reagudizaciones graves.

La medición en adultos con FQ del IMC de forma aislada no debería ser el único parámetro para valorar el estado nutricional. *Engelen et al* han alertado del aumento de prevalencia de sobrepeso y obesidad en esta población (incluso asociándose a mutaciones severas), pudiendo ser por tanto el IMC un factor de confusión del estado nutricional. Así se ha observado que entre el 25-38% de los pacientes adultos con FQ que tienen un IMC normal o alto presentan una baja masa magra (331). En nuestra muestra, solamente observamos un sujeto con IMC superior a 30 kg/m^2 correspondiéndose con un índice de masa magra dentro de normalidad.

Como se comentó previamente, tanto en la FQ como en la EPOC y BQ, uno de los factores que más condicionan la morbilidad y mortalidad en relación a la malnutrición es el descenso de masa magra (332). Por ello es útil realizar medidas de la composición corporal, mediante diferentes técnicas, para estimar la masa magra, siendo especialmente útil el cálculo del índice de masa magra. El índice de masa magra medio determinado por densitometría en varones con FQ fue de $18,1 \text{ kg/m}^2$ y en mujeres de $14,6 \text{ kg/m}^2$ siendo superior cuando fue determinado por plicometría o por bioimpedanciometría. Hallamos una prevalencia de desnutrición de masa magra muy superior en mujeres (68,4%) en relación con los varones (27,8%) al emplear los criterios recomendados por la ESPEN (17 kg/m^2 en varones y 15 kg/m^2 en mujeres)

(299). En varones esta cifra disminuía a 16,7% al emplear como valor límite de índice de masa magra el recomendado inicialmente por *Schols et al* (16 kg/m²) (333). En el caso de aplicar el percentil 5 de la población española para definir la desnutrición de masa magra los puntos de corte varían para el sexo femenino (301)(334): en varones equivale a 17 kg/m² pero en mujeres el punto de corte es 14,4 kg/m². Si aplicamos este punto de corte la prevalencia de desnutrición de masa magra por impedanciometría en mujeres descendería considerablemente, hasta el 47,4% lo que parece más lógico.

Al igual que el IMC, la desnutrición de masa magra se asoció con un Bahlha peor, aunque no con otros parámetros asociados a peor función respiratoria. *King et al* demostraron que una depleción de masa magra se asoció a un deterioro grave de la función pulmonar, independientemente del IMC. En este estudio, se objetivó que solamente el 52% de los sujetos con depleción de masa libre de grasa tenían un IMC bajo.

Por otro lado la desnutrición de masa magra –estimado tanto por densitometría como por plicometría- condicionó claramente una fuerza muscular periférica más baja, determinada por dinamometría JAMAR. Además encontramos correlaciones altas entre el índice de masa magra (estimado por cualquiera de los tres métodos del estudio) y la fuerza muscular tanto en el grupo total como por grupos (FQ y BQ) así como a otros parámetros de composición corporal como la cantidad de masa magra, perímetro braquial, perímetro muscular del brazo y ángulo de fase. En nuestra serie, al comparar los valores de dinamometría con las tablas poblacionales publicadas por nuestro grupo para Málaga (334)(301), obtuvimos una prevalencia de baja fuerza del 15,1% si empleábamos el percentil 5 poblacional y del 20,8% si utilizábamos el percentil 10. La dinamometría puede ser, por tanto, un método útil y reproducible para valorar la función muscular (a su vez asociado a la composición corporal) especialmente si no se dispone de métodos para medir la composición corporal. Existen numerosos estudios clínicos en personas hospitalizadas o ambulatorias (quirúrgicos, ancianos, oncológicos...) que demuestran que un descenso en la fuerza muscular, medida por dinamometría de mano, se asocia a incremento de las estancias, mortalidad y complicaciones (335)(336)(337)(338). De igual forma en estudios

epidemiológicos, realizados en grupos diferentes de edad, también se asocia a mayor mortalidad y alteración de la funcionalidad (335).

Existen pocos trabajos en los que se evalúa el estado nutricional en BQ, más allá de la descripción del IMC; sin embargo la EPOC (que es un modelo de enfermedad respiratoria crónica con limitación del flujo aéreo progresiva y que, al igual que las BQ, se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal) existen más publicaciones en relación a la composición corporal.

En los pacientes con BQ de nuestra muestra, el IMC medio fue de 24,8 kg/m² acorde con otros estudios (183)(339). La prevalencia de desnutrición determinada por IMC –utilizando como valor límite 20 kg/m²- fue del 15,6%, similar a lo publicado en otros trabajos (125). Tener un bajo IMC se asoció a mayor gravedad de la afectación respiratoria: mayor prevalencia de reagudizaciones graves anuales, peor función respiratoria y mayor tasa de pacientes que recibían azitromicina de forma crónica. En el trabajo de *Onen et al* en personas con BQ se pudo observar que el IMC tenía efectos más significativos sobre la mortalidad a largo plazo que los parámetros de funcionalidad pulmonar; no obstante, en este estudio los pacientes que fallecieron presentaron un IMC muy bajo. *Qi et al* también comunicaron que un peor estado nutricional, determinado por IMC, se asociaba a un peor pronóstico en personas con BQ, con más exacerbaciones respiratorias, peor función pulmonar, más colonizaciones por *P.aeruginosa* y un mayor estado inflamatorio (339). De igual forma, en un trabajo recientemente publicado en España se observó que tener un IMC < 23 kg/m² se asociaba de forma independiente a la presencia de micobacterias no tuberculosas en BQ (133). En otros trabajos, que además de BQ contaban con sujetos con EPOC, se puso de manifiesto que tanto un estado de desnutrición estimado por IMC (< 21 kg/m²) como niveles elevados de PCR se asociaron con un mayor riesgo de ingreso hospitalario y de mortalidad (183).

Sin embargo, la mayoría de las personas con BQ no están desnutridas según IMC (y existe incluso un alto porcentaje de sobrepeso y obesidad, similar a la población general), por lo que al igual que en FQ, es necesario realizar determinaciones de composición corporal para discriminar mejor el estado nutricional. En el presente trabajo demostramos que el índice de masa magra medio determinado por densitometría fue de 18,2 kg/m² en varones y de 14,7 kg/m² en mujeres,

Discusión

observándose una prevalencia elevada de desnutrición de masa magra determinada por densitometría, muy superior en mujeres (68,9%) en relación a los varones (14,7%) según los criterios establecidos por ESPEN (muy similar a los datos obtenidos en nuestra muestra para FQ). En varones si utilizáramos los criterios establecidos por *Schols* para definir desnutrición (16 kg/m^2), la tasa de desnutrición descendería al 7,1%. La prevalencia de desnutrición determinada por índice de masa magra también fue elevada al estudiarse por plicometría y por impedanciometría pero fue inferior que en el caso de la densitometría (ver más adelante apartado de concordancia).

Hasta la fecha no existen trabajos que evalúen la composición corporal en BQ. En pacientes con EPOC la masa magra es un factor de riesgo de mortalidad a largo plazo independientemente de la masa grasa y de otros factores. (333). De igual forma en un estudio epidemiológico se evidenció que el índice de masa magra fue un factor predictor independiente de mortalidad a largo plazo, desplazando al IMC en personas con EPOC incluso en pacientes con IMC normal (340). En nuestro estudio, al igual que en FQ, la fuerza muscular periférica determinada por dinamometría JAMAR fue inferior en sujetos con desnutrición de masa magra, siendo un parámetro útil sencillo y rápido de emplear en consultas de neumología que no tienen a su alcance técnicas de composición corporal. Al igual que en FQ, al comprobar el porcentaje de desnutrición en función de la dinamometría de mano respecto a la población general (334)(301), la prevalencia de baja fuerza muscular fue del 13,6% al emplear el percentil 5 y del 18,5% si utilizáramos el percentil 10. Además, la dinamometría de mano se asoció a parámetros óseos como la densidad mineral ósea y cantidad mineral ósea y la broncorrea así como a parámetros de composición corporal como la cantidad de masa magra, índice de masa magra, perímetro braquial, perímetro muscular del brazo y ángulo de fase.

Como se comentó también para FQ, la prevalencia de desnutrición en función del índice de masa magra es muy elevada en nuestra muestra, especialmente en mujeres y quizás sea debido a la aplicación de un punto de corte inapropiado que podría condicionar que se hallen menos asociaciones con variables clínicas respiratorias relevantes. No obstante, el índice de masa magra se asocia a peor cantidad y densidad mineral ósea, inferior dinamometría, ángulo de fase y mayor gravedad en TC (Bahlla). Los valores recomendados por la ESPEN para definir

desnutrición (17 kg/m²) podrían ser adecuados en varones (corresponden con el percentil 5 de la población española); sin embargo, en mujeres podría ser demasiado elevado. De hecho la media de IMM en mujeres por densitometría tanto para FQ como BQ es de 14,6 kg/m² y 14,7 kg/m² respectivamente, una cifra inferior al punto de corte propuesto por ESPEN. En nuestra opinión podría ser más adecuado utilizar como valor límite de índice de masa magra en sexo femenino el percentil 5 poblacional de España (14,4 kg/ m²). Con lo que la prevalencia de desnutrición de masa magra en este sexo pasaría del 68,4% en FQ y 68,9% en BQ al 47,4 % y 49,2% respectivamente. Aún así el porcentaje de desnutrición es muy elevado.

En nuestro trabajo, el ángulo de fase (medido por impedanciometría) fue menor en pacientes con desnutrición de masa magra en pacientes con FQ y BQ y objetivamos asociaciones significativas entre el ángulo de fase y las reagudizaciones anuales totales y las leves, así como la clasificación de gravedad por TC (Bhalla) y con otros parámetros de composición corporal (perímetro braquial, masa magra, índice de masa magra y fuerza muscular). Su importancia radica en que el ángulo de fase se asocia con cambios en la integridad de la membrana celular y las alteraciones en el balance de líquidos-. Además, se trata de un parámetro de la BIA asociado a peor pronóstico clínico (172). Por tanto, podría tratarse también de una herramienta de gran utilidad por encima incluso de la valoración de los compartimentos corporales (masa magra y grasa).

En el presente trabajo, los biomarcadores de inflamación como la IL-6 y la PCR se asociaron a un peor estado nutricional –IMC e índice de masa magra- y parámetros de gravedad –reagudizaciones, broncorrea, peor puntuación radiológica y espirometría-, por lo que su medición podría ser útil como marcador de gravedad de la enfermedad. Esto ha sido observado por otros grupos, así en el estudio de *Cano et al*, en el que se evaluaron sujetos con EPOC y/o BQ, se encontró que los pacientes con un peor estado nutricional y niveles más elevados de PCR presentaban mayores reagudizaciones graves que precisaron ingreso hospitalario y un mayor riesgo de mortalidad(183). Estas asociaciones también han sido evidenciados por nuestro grupo en sujetos con FQ y BQ(138).



3.-CONCORDANCIA ENTRE TÉCNICAS PARA DETECCIÓN DE DESNUTRICIÓN DE MASA MAGRA

En nuestro estudio hemos demostrado que tanto la impedanciometría como la antropometría (en menor medida que la anterior) infraestiman la masa magra y la prevalencia de desnutrición de masa magra respecto a la densitometría, considerando esta última el “gold estándar” en la práctica clínica.

Una adecuada evaluación de la composición corporal es importante ya que, como se ha comentado previamente, la pérdida de masa magra se asocia a mayor gravedad de la enfermedad respiratoria (128)(137). Hasta la fecha solamente se ha estudiado en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ en un trabajo reciente de nuestro grupo (en el contexto de un ensayo clínico con 30 pacientes) (182), aunque sí existen trabajos en FQ y EPOC (169).

En nuestro estudio hemos realizado una comparación de técnicas más sencillas como la antropometría y la bioimpedancia con la DeXA. Las ventajas potenciales de DeXA para evaluar la composición corporal incluyen la alta precisión (341), presentar una buena concordancia con los resultados obtenidos usando el modelos de los 4 compartimientos (342), una buena reproducibilidad a corto plazo (186), y que permite valorar la composición corporal total y segmental. Las limitaciones de la DeXA incluyen la falta de portabilidad de los equipos; la exposición a la radiación asociada a la exploración o que requiere que el paciente esté posición decúbito y durante unos minutos (pudiendo limitarse su aplicación en pacientes con enfermedad pulmonar grave)(341). Por ello se ha planteado en diferentes estudios si se podría reemplazar la DeXA por la BIA o por otras medidas de composición corporal (181).

En nuestro estudio podemos observar una alta concordancia estadística entre las diferentes técnicas de composición corporal (coeficientes de correlación intraclase) en los valores de peso, masa magra y grasa. A pesar de evidenciarse una elevada concordancia, se observó que la antropometría y, especialmente, la impedanciometría tienden a sobrestimar la masa magra e infraestimar la masa grasa.

Ha sido cuestionado el empleo de la bioimpedanciometría en FQ en varios estudios (174,181). En el estudio realizado por *Ziai et al*, en adultos con FQ, se observó

que la impedanciometría sobrestimó la masa magra e infraestimó la masa grasa (181). En nuestro trabajo, la media de sobreestimación de la impedancia fue inferior a lo publicado por el trabajo de *Ziai et al* frente a la DeXA (de + 2,7 kg). *King et al*, también en adultos con FQ, compararon la impedanciometría y la antropometría con la densitometría (174). En el trabajo de *King*, los resultados de la medición de masa magra por bioimpedanciometría respecto a DeXA, dependieron de la fórmula empleada. Así, la infraestimó con la de Luganski y la sobreestimó con la de Segal, especialmente en mujeres (174). En el caso de la antropometría la media de sobreestimación con respecto a la densitometría fue inferior al observado con la impedanciometría (de + 1,975 kg) y al igual que en la impedanciometría se distribuyó homogéneamente en función de los valores de masa magra. Las mediciones del espesor del pliegue cutáneo estiman la masa magra y grasa mediante la suposición de que el tejido adiposo subcutáneo representa una proporción constante de la grasa corporal total, y que los lugares en los que se realizan las mediciones son representativos del grosor medio de tejido adiposo subcutáneo (185). Esto puede variar según edad, género, raza y enfermedad (186). Otras limitaciones de esta técnica incluyen la variabilidad inter e intraobservador (186); aunque cabe destacar que en el presente trabajo, las medidas antropométricas siempre fueron realizadas por el mismo investigador y la concordancia y el grado de acuerdo entre densitometría y plicometría fue mayor que para la impedanciometría.

Hemos de considerar que hasta la fecha no se han descrito ecuaciones de predicción que hayan sido desarrolladas y validadas específicamente para su uso en pacientes con BQ (174) aunque sí para personas sanas y con EPOC (177–179).

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos y 24 pacientes con EPOC, aplicando también las técnicas de valoración de la composición corporal empleadas en nuestro trabajo, observaron que en el grupo de sujetos sanos, la composición corporal no fue significativamente diferente cuando se comparó BIA o antropometría con DeXA; sin embargo, en sujetos con EPOC, al igual que en nuestro estudio, los valores de masa grasa fueron significativamente mayores y para masa magra significativamente menores, cuando se comparó BIA con DeXA. Por el contrario, no hubo diferencias entre los valores de estas variables cuando se comparó la antropometría con DeXA (190).

En conclusión, la antropometría y, sobre todo, la impedanciometría tiende a sobrestimar la masa magra por lo que podrían clasificar inapropiadamente como estado de normonutrición presentando, sin embargo, desnutrición de masa magra. Ante estos resultados, dada su simplicidad y precisión de en manos expertas, la plicometría podría ser una opción razonable y económica para la valoración nutricional de las personas con BQ (tanto con FQ como BQ), si no está disponible el DeXA.

4.-DESCRIPCIÓN DE LA DIETA: MACRO Y MICRONUTRIENTES

En nuestro estudio hemos evaluado la ingesta dietética –mediante encuesta prospectiva de 4 días- tanto de los pacientes con FQ como los sujetos con BQ y se ha comparado con una población control. Aunque nuestro grupo ha publicado previamente datos sobre la dieta en BQ (71)(141)(182) posiblemente, es el primer trabajo que evalúa de forma detallada la dieta en personas con BQ con una muestra amplia de pacientes. Hemos objetivado que la ingesta energética es mayor en cantidad y similar en cuanto a la distribución de macronutrientes en personas con FQ respecto a BQ y controles y sin cambios entre estos últimos. No hubo diferencias relevantes en la ingesta de minerales. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son acordes con respecto a lo recomendado en la guías ESPEN y ASPEN (aporte energético entre 110-200%) (328) sobre atención nutricional en FQ en los que se recomienda una ingesta energética superior a la población general (120-150% en ESPEN y 110% para ASPEN), de requerimientos calóricos medios estimados con respecto a población sana de similar edad, sexo y talla) para alcanzar un adecuado estado nutricional (33); así en nuestra muestra se alcanzó de media el 117% de las RDA para energía y el 98% si se estima en función de la fórmula propuesta por la Cystic fibrosis Foundation (que tiene en cuenta para los cálculos la gravedad de la afectación respiratoria y las pérdidas grasas por las heces). Los datos son similares a otros trabajos publicados por nuestro grupo para FQ y BQ (32)(72)(138).

En otros trabajos (incluyendo uno en el que se evaluaban 1.726 encuestas dietéticas de 3 días), también se demuestra que la ingesta calórica fue superior a la



poblacional aunque no siempre se alcanzan las recomendaciones marcadas por las guías ASPEN ni ESPEN (343)(344). *Moen et al* señalan que este elevado aporte energético podría no ser necesario en todos los pacientes con FQ en la actualidad ante la mejoría de los pacientes con FQ (estado nutricional, absorción grasa) y la heterogeneidad de estos (desnutridos y sobrepeso y obesidad incluso).

No hay una recomendación energética específica para BQ, aunque podrían presentar mayores requerimientos por el estado de inflamación crónica y, especialmente, durante las agudizaciones; no obstante, considerando las necesidades individuales (en función de edad, género, composición corporal y gravedad de la enfermedad) puede conseguirse un peso y composición corporal adecuado mediante la implementación una dieta equilibrada con un patrón “Mediterraneo” y ejercicio en un alto porcentaje de pacientes. En EPOC y BQ los pacientes suelen presentar un incremento en el gasto energético basal motivado por un aumento del trabajo respiratorio (que es más ineficiente), por el propio tratamiento (ej.: uso de beta-agonistas) y, secundariamente a la inflamación sistémica provocada por la liberación crónica de citoquinas proinflamatorias y catabólicas (por ejemplo el TNF e IL-6). Además, se ha demostrado que existe un incremento en el gasto por actividad física, debido a una posible ineficiencia mecánica y metabólica de los músculos estriados y un incremento en el catabolismo proteico asociado a la enfermedad, agravado por el tratamiento con corticoides que reciben un alto porcentaje de pacientes. Se ha descrito también, que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede inducir insulínresistencia, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y ser un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 y otros componentes del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. La hipoxemia crónica, la atrofia muscular por inactividad física y la alta prevalencia de hipogonadismo podrían contribuir también a la fisiopatología de la enfermedad. Por último, se ha descrito una ingesta inadecuada calórica y/o proteica en relación a los requerimientos, especialmente en un subgrupo de pacientes hipermetabólicos y en las reagudizaciones respiratorias (332)(345).

En el caso de necesitarlo, para incrementar el aporte calórico diario, se recomienda utilizar grasas insaturadas –especialmente las monoinsaturadas- lo cual es fácil de implementar en España a base de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos. No obstante, en personas con FQ y especialmente con IPE y desnutrición,

Discusión

en los que se intenta incrementar la ingesta calórica con una dieta hipercalórica y alta en grasas, esto implica, en muchas ocasiones, incrementar también el contenido en grasas saturadas; a pesar de ello es muy infrecuente encontrar alteraciones lipídicas en estos pacientes (no así en fenotipos más leves sin IPE). En nuestro trabajo hemos evidenciado que los sujetos con FQ tenían ligeramente un mayor porcentaje de aporte dietético de ácidos grasos saturados, poliinsaturados y de ácidos grasos omega 6 (pero no de omega 3), con respecto a los pacientes con BQ y los controles. El consumo de monoinsaturados (en porcentaje) fue ligeramente inferior aunque manteniéndose en cifras medias superiores al 50% del aporte energético total de lípidos (lo que resulta acorde al consumo de grasas en España). Las guías de FQ recomiendan una distribución de macronutrientes de la dieta, en la que los hidratos de carbono aportan el 40-45%, las proteínas suponen un 20% y las grasas entre el 35-40% (33). Al comparar con nuestro estudio, la distribución de macronutrientes en la población de FQ fue de un 44,7% de hidratos de carbono, 38% de lípidos y 16,1% de proteínas y en la población con BQ de 42,6% de hidratos de carbono, 40,6% de grasas y 16,1% de proteínas. Recientemente el consenso español sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población española adulta promovido por la FESNAD (346), no es partidario de establecer un umbral de ingesta de ácidos grasos saturados, debido a que su ingesta es nociva solo en función del alimento que los contiene, desaconsejándose alimentos que los contienen en exceso, como la mantequilla y algunos derivados cárnicos, bollería y fritos comerciales. Los monoinsaturados son beneficiosos o neutros para el riesgo cardiovascular según su fuente dietética (aceite de oliva virgen frente a otras grasas, respectivamente), y no se establecen tampoco limitaciones de ingesta. Los AGP n-6 son cardioprotectores y el nivel recomendable de ingesta (5-10 % de la energía total) no siempre se cumple en la población española (pero sí en nuestra muestra tanto en FQ como en BQ, que debería aumentar el consumo de sus fuentes vegetales (semillas, aceites derivados y margarinas – sin grasas trans-).

La EFSA (European Food Safety Authority) y las RDI aconsejan una ingesta de proteínas de 0,83 g/kg de peso al día en adultos, pero en personas con FQ probablemente las necesidades proteicas sean mayores que en la población general. En caso de fenotipos reagudizadores se recomienda que la dieta sea hiperproteica

(aproximadamente 20% del contenido total) por lo que de nuevo es importante elegir fuentes bajas en grasas saturadas (evitar carnes rojas, embutidos y sustituir por pescado, legumbres, carnes blancas, huevos...). Las fuentes de hidratos de carbono deben ser de bajo índice glucémico e incluir frutas y verduras como fuentes de vitaminas, minerales y antioxidantes. No obstante, no existen estudios bien diseñados sobre los efectos que provocan los cambios dietéticos en pacientes ambulatorios con EPOC y BQ (347).

Objetivamos en nuestra población un aporte proteico mayor en personas con FQ que respecto a BQ y a controles, sin diferencias entre estos últimos; siendo de 1,9 g/kg de peso en personas con FQ y de 1,2 g/kg de peso en BQ. Así en nuestro estudio, en los pacientes con desnutrición de masa magra hemos observado un mayor aporte dietético de calorías, hidratos de carbono, lípidos y proteínas por kg de peso, especialmente en FQ. Anualmente (y si hace falta en cada visita) se repasan los datos de la encuestas dietética con los pacientes fomentando una ingesta adecuada tanto de macro como de micronutrientes; en las las personas desnutridas se refuerza aún más el papel de la dieta para intentar asegurar un equilibrio entre la formación y el catabolismo proteico y para compensar el turnover acelerado de ácido linoleico (69).

Sin embargo, la calidad de dieta evaluada según la escala empleada en el estudio PREDIMED (de 14 puntos como máximo) fue moderada-baja, sin existir diferencias entre grupos; la puntuación media de la dieta mediterránea fue de 7,3 en FQ y 7,7 en BQ. La puntuación en sujetos con BQ fue similar a la publicada por nuestro grupo en un estudio multicéntrico en España 7,95 (141) y, a la vez inferior a la publicada para la cohorte Predimed al inicio ($8,6 \pm 2.0$) del estudio, en la que se incluyeron 7.447 sujetos de alto riesgo cardiovascular en España (348). Las personas con FQ tuvieron valores claramente menores respecto a la cohorte comentada, aunque la edad es un factor importante a tener en cuenta. Por desgracia, las personas con FQ siguen patrones muy parecidos al resto de sujetos de su edad en los que la adherencia a la dieta mediterránea es baja en España (349). No existen prácticamente trabajos que evalúen la puntuación de dieta mediterránea en personas con BQ y FQ (141). En un estudio previo observamos que la adherencia al patron de dieta mediterránea se asoció a una prevalencia elevada de síntomas depresivos. En el presente trabajo no hemos observado asociaciones de la puntuación Predimed con

variables de interés. Posiblemente en estudios prospectivos se puedan encontrar relaciones.

Por el contrario en nuestro trabajo encontramos niveles bajos de la dieta respecto al índice y carga glucémica en comparación con otras poblaciones occidentales (311) en ambos grupos; la carga glucémica fue ligeramente superior en los pacientes con FQ con respecto a BQ y controles (debido al mayor consumo de hidratos en términos absolutos ya que el índice glucémico fue inferior en FQ). Cuando coexiste la FQ con la diabetes mellitus, el objetivo esencial debe ser mantener un buen estado nutricional. Por tanto, no se recomiendan restricciones dietéticas de carbohidratos si son necesarios para mantener el estado nutricional. En estos casos habrá que adecuar la medicación hipoglucemiante (generalmente insulina retardada o análogos lentos junto con ultrarápida) a la ingesta de los hidratos de carbono (43).

Hemos hallado correlaciones negativas entre el IMC y la ingesta de calorías por kg de peso, de hidratos de carbono, lípidos y proteínas y también con el índice de masa magra tanto en pacientes con FQ como BQ, (a excepción de la ingesta de grasas en FQ probablemente en relación con la IPE en sujetos con FQ). Cabe destacar, por tanto, que las personas con desnutrición son las que hacen un mayor esfuerzo en ingerir mayor aporte energético y de macronutrientes (corregida por kg de peso) con el objetivo de alcanzar un peso más saludable. También evidenciamos asociaciones positivas entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 y 6 y la masa magra y la fuerza periférica determinada por dinamometría JAMAR en FQ y BQ. En un estudio realizado por *Yilmaz et al* en pacientes con EPOC moderado-severo se obtuvieron resultados similares, evidenciándose que en el grupo con masa magra normal presentaba una mayor ingesta de lácteos, carnes rojas y frutas y mayor peso, estatura y fuerza periférica (350). En FQ se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos, especialmente DHA (aunque también se han probado combinaciones con Eicosapentaenoico (EPA) y/o gammalinolénico) como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. Los estudios en humanos han demostrado que es posible mejorar el perfil de ácidos grasos en la FQ, disminuir parámetros inflamatorios y, en algunos casos, mejorar parámetros clínicos relacionados con el pronóstico de los pacientes como las reagudizaciones (64)(351)(352). No obstante, la revisión Cochrane recoge que son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones clínicas

basadas en la evidencia (352). Aunque nuestra recomendación a los pacientes es comer pescado 2-3 veces por semana no siempre se cumple y en algunos casos muy seleccionados con reagudizaciones recurrentes se prescriben suplementos con ácidos grasos omega 3.

Si los pacientes no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos, con las modificaciones de la dieta y optimizando el tratamiento con enzimas pancreáticas y de posibles comorbilidades, se pueden adicionar suplementos nutricionales artificiales vía oral. Desde la perspectiva de la medicina basada en las pruebas podemos realizar sugerencias apoyadas en pruebas de baja calidad (353). Esto se debe a que son muy escasos los trabajos prospectivos, aleatorizados y controlados. Por otro lado, no se han realizado (ya que no sería ético) estudios en los que el grupo control no recibiera intervención nutricional (en pacientes que lo necesiten) ni tampoco se ha comparado de forma adecuada el empleo de terapia conductual (cambios de hábitos dietéticos) frente a la suplementación oral. En cualquier caso, tanto en niños como adultos con FQ, la suplementación nutricional oral parece incrementar la energía total consumida sin reducir la ingesta calórica de alimentos naturales de forma significativa. A corto plazo podrían ser más eficaces mejorando parámetros antropométricos (tanto en niños como adultos) o ciertos aspectos funcionales como parámetros espirométricos, el patrón de ácidos grasos o el nivel de actividad física. No obstante, los suplementos orales no confieren beneficios adicionales en el manejo nutricional de los sujetos con desnutrición moderada respecto al consejo dietético simple y monitorización a medio y largo plazo. Por ello se debe reevaluar periódicamente si los pacientes deben continuar con ellos (33)(353).

Existen situaciones, como en el periodo pretrasplante, en las que los suplementos orales o la nutrición enteral por sonda podría presentar gran utilidad para aumentar el aporte energético diario y disminuir la desnutrición de masa magra ya que el deterioro de ésta se asocia a una mayor mortalidad (354). El soporte nutricional por sonda (nasogástrica o gastrostomía) en adultos con FQ podría mejorar el aporte calórico, el peso en adultos y el crecimiento en niños, con ganancia de masa magra y grasa y solo en algunos trabajos, parámetros como la función pulmonar, la fuerza muscular o el balance nitrogenado y algunos aspectos de la calidad de vida como la sensación de bienestar o la actividad (355)(356).

En el presente trabajo, la proporción de pacientes con FQ tratados con suplementos es claramente inferior al descrito en otras series españolas multicéntricas (44% vs 22%) posiblemente porque la mayoría son capaces de alcanzar requerimientos con dieta natural; no obstante, hemos demostrado que los que toman suplementos orales aumentan significativamente la cantidad de calorías y macronutrientes respecto al resto, objetivando incluso niveles más elevados de vitaminas liposolubles D y E.

Existen escasos trabajos en relación al uso de suplementos orales en pacientes con BQ. En un estudio reciente de nuestro grupo se demostró que adicionar un suplemento oral enriquecido con HMB a rehabilitación respiratoria podría mejorar la composición corporal, la densidad mineral ósea, la fuerza muscular y la calidad de vida en personas con BQ (131). En una revisión Cochrane en el que se evaluaron 17 ensayos clínicos en los que se empleaban suplementos nutricionales (durante más de dos semanas) en personas con EPOC se concluyó que la suplementación nutricional en personas con EPOC incrementa el peso, especialmente si están desnutridos. Además, sólo en pacientes desnutridos, mejoraron otras medidas antropométricas (masa libre de grasa, circunferencia muscular del brazo, pliegue tricipital,) el test de marcha de 6 minutos, la fuerza muscular respiratoria y la calidad de vida (medida por el cuestionario respiratorio St George) (357). Otro metaanálisis, llegó a las mismas conclusiones que *Ferreira* y, además, también observaron mejoras en la ingesta energética total, y de la fuerza medida por dinamometría de mano y del cuádriceps (301)(357)(358).

5.-ESTADO DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES Y ADECUACIÓN DE SUPLEMENTACIÓN. ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS

La IPE y la hepatopatía relacionada con la FQ se han asociado con déficits nutricionales –vitaminas liposolubles, ácidos grasos esenciales y calcio que pueden deteriorar el estado nutricional y contribuir a la aparición de trastornos como la osteopenia y osteoporosis (359). Sin embargo, en la actualidad la prevalencia de déficit de vitaminas liposolubles ha disminuido ante la adecuada terapia con enzimas pancreáticas y la suplementación sistemática de estas vitaminas (33). El estatus de

vitaminas liposolubles no ha sido estudiado en pacientes con BQ a pesar de la toma crónica de antibióticos y de tratarse en un número no despreciable de casos de enfermedades de afectación multisistémica que podrían acompañarse de estos déficits. Por ello hemos evaluado la ingesta (oral y suplementación externa) y la concentración plasmática de estas vitaminas en nuestra muestra.

En nuestro estudio, en FQ objetivamos déficit de vitamina A tan sólo en el 3,7%, muy inferior a lo observado en otras series en las que este puede aparecer entre el 10 y el 40% de los casos (271). Como era de esperar todos los pacientes que tenían IPE estaban suplementados con vitamina A y la gran mayoría con alto nivel de adherencia; lógicamente, los pacientes con FQ tuvieron una ingesta de vitamina A total muy superior a la de los sujetos con BQ y los controles. Los pacientes con IPE presentaron una suplementación media de vitamina A de 5.217,8 UI/día. Curiosamente aunque la media de ingesta por alimentos naturales de los pacientes superaba claramente los requerimientos dietéticos recomendados, el porcentaje de inadecuación en función de la EAR fue del 69,7% y según la RDA del 75,8%. Nuestros datos difieren de los obtenidos en un estudio escandinavo en los que ingesta de vitamina A fue adecuada según lo recomendado en las guías (344). En este estudio, a diferencia del nuestro, no se comparó la ingesta de vitaminas liposolubles con el porcentaje de inadecuación según EAR ni tampoco en función de la RDA, solamente se compararon los valores medios estimados para vitaminas; tampoco se especificaba si la ingesta de vitaminas era sólo de origen dietético o consideraba los suplementos externos. Sin embargo, la encuesta dietética realizada en este trabajo contempló 7 días, mientras que en el nuestro la encuesta dietética se realizó durante 4 días. Por otra parte, en dicho trabajo el porcentaje de registro dietético fue muy variable (21-70%), además de los pacientes con IPE solamente el 39% realizó la encuesta dietética, lo cual podría condicionar que solamente los pacientes que realizaban una dieta adecuada fueran los que aportaron dicha información. Cabe reseñar que en este trabajo los pacientes que no contestaron la encuesta dietética tenían un inferior IMC y peor FEV1%, aunque no existían diferencias significativas. Es posible que la encuesta de 4 días no refleje adecuadamente la ingesta media real de micronutrientes aunque sí de macronutrientes. En cualquier caso estos datos refuerzan la necesidad de suplementar en pacientes con IPE. Los niveles descendidos de vitamina A se han relacionado con un



Discusión

peor estado clínico y con la alteración de la función pulmonar en FQ, además de una alteración de la respuesta inmune que conlleva una menor resistencia a infecciones e incluso asociándose con un aumento de la mortalidad en niños y madres con FQ (267). En nuestro estudio, a pesar de mantener prácticamente toda la población niveles normales de vitamina A, observamos asociaciones entre los niveles de vitamina A y datos de severidad de afectación respiratoria: como presentar mayores reagudizaciones anuales a valores más bajos, especialmente reagudizaciones que requirieron ingreso hospitalario y mayor cuantía de esputo. También observamos una asociación entre la masa magra y la ingesta total de vitamina A: los pacientes con mejor estado nutricional según índice de masa magra presentaban niveles de vitamina A dentro de la normalidad. En otros estudios, los niveles séricos de vitamina A se han relacionado de forma inversa con la PCR, planteándose la duda de si existe un déficit secundario a la inflamación o si realmente existe un déficit nutricional (268). Nosotros no encontramos en nuestro estudio esta asociación ni tampoco con otro biomarcador de inflamación (la Interleuquina 6). Por el contrario, niveles elevados de vitamina A pueden afectar negativamente al estado de inflamación (268) por lo que es indispensable monitorizar adecuadamente el tratamiento periódicamente.

La prevalencia del déficit de vitamina D se estima en 25-90% de los pacientes con FQ, dependiendo de los niveles de normalidad de 25-OH-vitamina considerados y de la muestra estudiada (272)(273). En nuestro trabajo, la prevalencia del déficit de vitamina D fue variable (moderada, del 22,6% si consideramos límite de normalidad 20 mcg/dl y elevada, del 50,9% cuando consideramos 30 mcg/dl) a pesar de estar determinados en situación de estabilidad clínica y de tener, la gran mayoría, un aporte dietético y/o suplementación adecuada. La suplementación media de vitamina D fue 2.725,5 UI/día. Sin embargo, la prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con FQ era similar a lo hallado en la población general estudiada en Málaga (206). Cabe reseñar que no existe consenso en los niveles de normalidad de vitamina D. Así para la IOM los niveles normales de 25-OH-Vitamina D son aquellos superiores a 20 mcg/dl, mientras que para Endocrine Society, IOF (International Osteoporosis Foundation) y NOF (National Osteoporosis Foundation), los niveles han de ser superiores a 30 mcg/dl. Por otra parte, debemos considerar que en los pacientes con FQ éste déficit puede deberse a una alteración hepática que condicione niveles

descendidos de 25-OH-Vitamina D o a una malabsorción intestinal o bien a otros factores. Además de la dieta, en nuestro estudio se pautó suplementación siempre que se evidenció déficit de vitamina D o existía una situación por la que está indicada la misma (IPE, malabsorción, etc). Al igual que en el caso de la vitamina A, la ingesta (dietética y suplementación) de vitamina D fue muy superior en FQ que en BQ y controles sanos dentro del rango de lo recomendado en las guías de tratamiento. También objetivamos un porcentaje de inadecuación elevado en función de la EAR (48,5%) y la RDA (57,6%) de la dieta. Sin embargo, en la mayoría de los trabajos que existen en la literatura, se realizan comparaciones con la media de vitaminas a nivel poblacional y no se contempla el porcentaje de inadecuación según EAR ni RDA. En otro estudio en el que se evaluó la ingesta de vitamina D también se pudo observar que la ingesta fue inferior a la recomendado por la Sociedad Europea de FQ (344). Aunque en dicho estudio solamente se realizó una comparación de la ingesta media de vitamina D y no se contempló el porcentaje de inadecuación en función de RDA y/o EAR ni tampoco se detalla si se consideró el aporte de suplementos de vitamina D. Además, en nuestro trabajo observamos una relación entre la ingesta de vitamina D y los niveles plasmáticos de la misma. Cuando consideramos la época del año en que se realizó la extracción pudimos observar una tendencia a presentar niveles plasmáticos superiores en las épocas de verano y otoño. Así, en un reciente estudio se objetivó que la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D no sólo depende de la suplementación de vitamina D si no también de la exposición solar (360). Esto es importante porque la vitamina D parece desempeñar un importante papel en la inmunidad (274) y como factor de equilibrio del estrés oxidativo. A nivel óseo, el déficit de vitamina D no sólo conlleva alteraciones de la densidad ósea y fracturas, si no también deformidades óseas, aunque esto último no es frecuente en la actualidad. Nosotros encontramos una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y de RANKL (marcador relacionado con la resorción ósea), pero no encontramos relación de vitamina D y DMO ni CMO. Posiblemente el alto porcentaje de sujetos intervenidos modifique estas asociaciones. El déficit de vitamina D se ha asociado a un deterioro del estado respiratorio y del estado clínico en general en personas con FQ, puesto que puede influir en la fuerza de la musculatura respiratoria, la estructura y función pulmonar, la capacidad de respuesta a las infecciones y la secreción de insulina (277).

Discusión

En nuestro trabajo encontramos asociaciones negativas entre los niveles de vitamina D con parámetros de gravedad pulmonar: mejor estado radiológico (Bahlla) e índice de Tiffenau. Estas asociaciones son inversas a lo que teóricamente cabría esperar y puede ser explicado por que los pacientes que tienen más bajos los niveles de vitamina D son los que no están suplementados y no tienen, en su mayoría, un fenotipo más leve sin IPE.

La prevalencia de déficit bioquímico de vitamina E en personas con FQ oscila entre el 23-38%, siendo del 23% en niños de reciente diagnóstico y del 14% en niños de mayor edad (265)(278). En nuestra serie, la tasa de déficit fue muy inferior a otras series -9,8%- que se redujo al 0% al ajustar por vitamina E/colesterol (valor límite 2,47, recomendado por la Sociedad Europea de FQ). De nuevo cabe reseñar que prácticamente todos los pacientes con FQ recibían suplementación con vitamina E. Al igual que ocurría con la vitamina A y D, el porcentaje de inadecuación en función de la EAR -30,3%- y de la RDA -48,5%- sólo de la dieta fue elevado, aunque inferior que para vitamina A y D. Al igual que en el estudio de *Moen et al* nuestros datos también difieren para la vitamina E, ya que en su trabajo se alcanzaron las recomendaciones de las guías de práctica clínica, pero no se contemplaron los porcentajes de inadecuación según EAR ni RDA, solamente se compararon con la ingesta media poblacional para esta vitamina (344). Tampoco se señaló en este estudio si se consideró solamente el aporte dietético o si además no se contempló la suplementación externa de esta vitamina. En un estudio reciente se postula que los requerimientos de vitamina E podrían no diferir en pacientes con o sin enfermedad hepática relacionada con la FQ (361). Mantener concentraciones plasmáticas de vitamina E normales es importante dado que los requerimientos se encuentran aumentados por el estrés oxidativo que acompaña a la infección respiratoria crónica, ya que la vitamina E tiene una función antioxidante que protege del daño secundario a la inflamación constante existente en FQ. Por otro lado, en general, no se recomiendan dosis elevadas (mayores a 200 UI diarias) por su posible asociación a un incremento de mortalidad. Las dosis medias suplementadas de nuestros pacientes fueron elevadas. Los niveles de vitamina E se asociaron negativamente con un cociente FEV1/FVC inferior; de igual forma los niveles de vitamina E/colesterol se asociaba negativamente con los valores de FEV1. Al igual que para la vitamina D es posible que los pacientes suplementados con más dosis y

mayores niveles plasmáticos sean los que tienen fenotipos más graves. Esta relación también se ha hallado en otros estudios poblacionales en relación con la forma gamma de la vitamina E (gamma-tocoferol) (362). En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en 22 niños con FQ con afectación moderada, los suplementos multivitáminicos no fueron superiores frente a placebo en la evolución de la función pulmonar o en la fuerza de la musculatura respiratoria, aunque si se apreció un aumento plasmático de vitamina E (363).

No existen marcadores bioquímicos rutinarios que indiquen el estatus de vitamina K de manera sensible. En la práctica clínica se emplea el tiempo de protrombina que es un marcador muy tardío. En nuestro estudio realizamos determinaciones de PIVKA-II y cociente de osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total (ucOC/OC). En otros trabajos la prevalencia del estado subóptimo de vitamina K en FQ es también muy elevada, encontrándose hasta en un 60-70% de los casos (257)(258) y parece existir un déficit para esta vitamina en todos los pacientes –no suplementados- con enfermedad hepática por FQ (medido mediante niveles de PIVKA-II) (256)(279). En nuestro trabajo, según PIVKA-II, el déficit fue muy elevado (75,6%). En otros estudios que han evaluado el déficit de vitamina K se ha evidenciado un déficit del 30-40% de los pacientes suplementados con vitamina K y de hasta un 73% de los no suplementados al evaluar mediante la determinación de PIVKA-II (281). Si se mide el déficit de vitamina K en función del cociente ucOC/OC (en porcentaje superior al 20% se considera insuficiencia y para el déficit se considera un porcentaje superior al 50%), se han descrito prevalencias de insuficiencia del 13% de los casos y la deficiencia se observa en hasta el 18% de los pacientes suplementados, mientras que alcanza el 14% de insuficiencia y el 62% de deficiencia para los no suplementados (279)(281)(287). En nuestro estudio, la prevalencia de déficit fue del 55,6% al determinarlo por ucOC/OC (pacientes con $ucOC/OC \geq 20\%$), pero si consideramos insuficiencia con valores de ucOC/OC entre 20 y 50 el 51,1% la presentó y el déficit determinado por $ucOC/OC \geq 50\%$ fue inferior a lo reseñado en otras series, de tan sólo en 4,4%. Posiblemente la suplementación con vitamina K de muchos de los pacientes influye en estos resultados. También evaluamos la ingesta de vitamina K en estos pacientes y observamos un elevado porcentaje de inadecuación según la RDA: 52,2% (de la dieta). No existen estudios que evalúen el porcentaje de inadecuación de la

ingesta de vitamina K en pacientes con FQ. La insuficiencia bioquímica de vitamina K se ha evidenciado a pesar de la suplementación a dosis elevadas de vitamina K y de alcanzar los requerimientos energéticos y de macronutrientes según las guías (279). Este déficit se ha asociado con la severidad de la esteatorrea (en pacientes con IPE), uso prolongado de antibióticos ante reagudizaciones respiratorias que provocan una modificación de la microbiota intestinal, la enfermedad hepática, las resecciones de colon, siendo más frecuente en aquellos que tienen dos mutaciones severas en ambos alelos del gen RTFQ (279)(280)(281). Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias respecto al tipo de mutación, posiblemente porque la mayoría de pacientes recibían suplementación. En nuestro trabajo observamos que existía una asociación entre las reagudizaciones anuales totales y leves y el déficit de vitamina K determinado como ucOC/OC, probablemente condicionado por la toma de antibióticos. Además, parece que la presencia de diabetes relacionada con la FQ y el tratamiento con corticoides también podrían influir suponiendo un riesgo para el déficit de vitamina K (281). Nosotros no evidenciamos una asociación de la vitamina K con la presencia de diabetes u otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. En nuestro estudio la ingesta de vitamina K y los niveles plasmáticos determinados mediante ucOC/OC se asociaron de forma positiva con la masa magra. También demostramos correlaciones negativas entre los niveles de osteocalcina infracarboxilada y el Z-score. Así, el déficit de vitamina K también parece ser un factor relacionado con la osteopenia y la osteoporosis en las personas con FQ puesto que parece contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea (276)(282)(283)(284). Probablemente, la falta de asociación de la vitamina K con otras variables podría estar motivado por el elevado porcentaje de pacientes que reciben suplementación con vitamina K. Por otra parte, no conocemos cual podría ser la mejor pauta de suplementación con esta vitamina para prevenir la aparición de alteraciones, aunque algunos autores proponen que la suplementación debería realizarse a diario en lugar de semanal (33).

Para nuestro conocimiento no existen otros trabajos que hayan estudiado el estado de vitaminas liposolubles en una población de BQ.

En nuestro estudio en BQ no objetivamos déficit de vitamina A. Sin embargo, el porcentaje de inadecuación en función de la EAR (82,4%) y según la RDA (86,6%) de origen dietético fue muy elevado. Igual ocurrió con la vitamina E, el déficit fue muy

escaso, tan sólo del 4,5% que al ajustar por vitamina E/colesterol (normal $\geq 5,7$) descendió al 1,9%. Pero al igual que ocurría para la vitamina A, el porcentaje de inadecuación de la dieta fue elevado, siendo del 63,2% según la EAR y del 82,4% según la RDA. Dado que los niveles de ambas vitaminas fueron normales es muy probable que la determinación de las vitaminas por la encuesta dietética de 4 días no sea un buen reflejo de la verdadera ingesta diaria de los pacientes y que sean necesario mayor número de días o una población mayor.

El déficit de vitamina D fue del 20% si el límite de normalidad lo consideramos en 20 mg/dl y del 47,8% si el límite lo consideramos en 30 mg/dl, aunque estos datos son similares a los disponibles en la población general (206). Como se ha señalado anteriormente, no existe consenso sobre cual debería ser el valor límite de normalidad para la 25-OH-vitamina D (20 vs 30 mcg/dl). La vitamina D desempeña un papel clave en la regulación de la homeostasis del calcio y del hueso así como el aumento de las citoquinas proinflamatorias y otros factores. Se han demostrado asociaciones entre niveles bajos de vitamina D y la densidad mineral ósea en diferentes poblaciones, incluyendo pacientes con EPOC (364)(365). Los niveles bajos de 25-OHD también se asocian con debilidad muscular y mayor riesgo de caídas. Respecto a la dieta la vitamina D el porcentaje de inadecuación según la EAR y la RDA, siendo del 72,1% para ambas.

Igual ocurrió para la vitamina K, el déficit fue elevado. Al determinar el estado plasmático de vitamina K por PIVKA-II, pudimos observar un déficit del 69,4%, que descendió a un 38% al analizarlo por ucOC/OC. Si consideramos la insuficiencia ante valores de 20-50% de ucOC/OC y de déficit $\geq 50\%$, el déficit de vitamina K descendía al 13,9%. Probablemente el déficit de vitamina K esté condicionado en parte por la toma de antibióticos, aunque no encontramos significación estadística, si observamos una tendencia a presentar déficit de vitamina K determinado por ucOC/OC en pacientes con mayor número de reagudizaciones. También objetivamos una tendencia a presentar déficit de vitamina K –determinado tanto por PIVKA-II y ucOC/OC- asociado a la presencia de hepatopatía.

En EPOC, la ingesta de ciertos nutrientes puede tener impacto en la función pulmonar y en el desarrollo de enfermedades respiratorias e incluso pueden asociarse a un el enlentecimiento del deterioro pulmonar progresivo (366). Dada la importancia

de la inflamación y del estrés oxidativo en la función pulmonar, un efecto directo de los micronutrientes con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias podría ser plausible. La National Health and Nutrition Examination Surveys ha demostrado, en estudios realizados en población general, que el aumento de la ingesta o de los niveles séricos de determinados micronutrientes, incluyendo vitaminas A, D, E y C se asocian positivamente con un aumento del FEV1. Esto también se ha observado en otros estudios observacionales, incluyendo el MORGEN así como el Seven Countries Study (362). Además, el patrón de dieta Mediterránea se ha asociado en pacientes con EPOC –fumadores o no- a mejor FEV1% y un descenso de la mortalidad a largo plazo. Estos resultados sugieren que el estatus de micronutrientes podría tener un importante impacto en la función pulmonar. En un estudio reciente realizado en pacientes con EPOC, la suplementación con vitamina D no consiguió una disminución de reagudizaciones aunque sí parecía existir este efecto cuando había déficit (367). En nuestro estudio no hemos observado asociaciones de los niveles plasmáticos de vitamina D con las reagudizaciones. Por otra parte encontramos asociaciones positivas entre la ingesta de vitamina D y sus niveles plasmáticos, así como con la fuerza muscular determinada por dinamometría JAMAR y la masa magra. Esta relación entre la vitamina D y la fuerza muscular se ha evidenciado en trabajos con sujetos sanos (368). En el estudio poblacional de *Hanson et al* se observó una asociación positiva entre la ingesta dietética de vitamina E y la función pulmonar y una relación inversa entre los niveles séricos de gamma-tocoferol y la función pulmonar (362). Al igual que en el estudio de *Hanson et al*, en otros trabajos se ha encontrado una asociación entre un mejor estado de la función pulmonar y los niveles séricos de alfa-tocoferol (369)(370). Nosotros no observamos esta relación. Por el contrario, los niveles de vitamina A mostraron una asociación positiva con el IMC y índice de masa magra. Existen trabajos en deportistas con suplementación de vitaminas, que incluyen la vitamina A, en los que encontraron una asociación del estado muscular con esta vitamina (371). También hallamos una asociación positiva de la ingesta de vitamina K y T-score, así la vitamina K podría tener impacto en el estado óseo, como ya se ha descrito en la literatura en población postmenopáusica (372)(373).

Quizás en nuestro estudio, el elevado porcentaje de inadecuación en función de la EAR y RDA se deba a que la encuesta dietética se realizó únicamente en 4 días,

siendo necesaria una encuesta de 7 días para valorar adecuadamente la ingesta de micronutrientes. Mientras que la ingesta de vitamina A y E parece ser adecuada ante concentraciones dentro de rango de normalidad de estas vitaminas en sangre, es frecuente encontrar insuficiencia/deficiencias de vitamina D y K, a pesar de realizar suplementación según indican las guías de práctica clínica (374). Sin embargo, cabe reseñar que tanto en sujetos con FQ como con BQ, el déficit de vitamina D es similar al encontrado en la población general. Para la vitamina K, al no realizarse marcadores sensibles como la PIVKA-II o el cociente ucOC/OC en la práctica clínica habitual, no podemos comparar con una población similar en nuestro área geográfica, por consiguiente, desconocemos si el déficit en nuestra muestra podría ser similar a la población general.

6.- PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA Y SU RELACIÓN CON MARCADORES METABÓLICOS ÓSEOS Y LOS NIVELES DE VITAMINA D Y K

Nuestro estudio es el primero en realizar un análisis del estado óseo determinado por densitometría y que incluye marcadores de remodelado óseo en una muestra elevada de pacientes con BQ; además, en FQ no existen muchos trabajos en este campo.

En España, la prevalencia de osteoporosis determinada por medidas antropométricas alcanza al 35% de mujeres mayores de 50 años, porcentaje que se eleva al 52% en mujeres de edades superiores a 70 años (375). Además, hemos de considerar que hay un gran porcentaje de pacientes que no están diagnosticados y por tanto, tampoco tratados, de modo que es difícil conocer con exactitud la prevalencia de osteoporosis en la población general. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a osteoporosis. También conocemos que la probabilidad de fractura de cadera en una mujer de raza blanca a lo largo de su vida es del 14% y para los varones del 5-6%. En nuestra serie, observamos en el grupo total una prevalencia de osteopenia del 25,8% y de osteoporosis del 11,8%, es decir, inferior a lo anteriormente reseñado, probablemente en relación con una menor edad media



Discusión

de los sujetos estudiados (43 años) y a que la muestra estaba representada por un 37,4% de varones. Por ello, nos centraremos por separado en los sujetos que presentaban FQ y BQ no debidas a FQ (BQ).

Sabemos que la prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en adultos y adolescentes con FQ puede ser muy elevada, aunque existen datos discordantes, pudiendo incluso ocurrir en niños (33). En nuestro estudio observamos una prevalencia elevada de trastornos relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), a pesar de tener un 42,4% de varones y una baja edad media (29,3 años). Así, el 66,1% presentó una DMO normal, un 25,4% de osteopenia y el 8,5% de osteoporosis. En otros trabajos se han relacionado estas alteraciones a fenotipos más graves con peor función pulmonar y déficit de ácidos grasos (376). Además, se ha de considerar que las personas con FQ tienen múltiples factores de riesgo, que si no están adecuadamente tratados, pueden provocar una inadecuada mineralización del hueso (desnutrición, insuficiencia pancreática y malabsorción, el empleo de corticoides orales en los periodos de reagudización, deficiencia de vitamina D y calcio, déficit de vitamina K, hipogonadismo y pubertad retrasada, diabetes mellitus e infección crónica/inflamación crónica) (51)(377). En el presente trabajo, evidenciamos que las personas con IMC bajo presentaban valores de DMO y T-score claramente más bajos aunque no se alcanzó significación estadística posiblemente por el tamaño muestral. La relación de causalidad en este caso es incierta dado que hay datos discordantes en cuanto a que un incremento del IMC ayude a mantener la integridad ósea y a descender el riesgo de fracturas. En un estudio observacional con más de 120.000 mujeres postmenopáusicas se observó que tanto el aumento de peso como la pérdida se asociaron con una disminución de la DMO (378). Además, existen datos en pacientes adolescentes con anorexia nerviosa en los que un incremento de peso no mejoró la pérdida de la DMO (379). Igualmente, en el presente estudio, aunque no alcanzó significación estadística, los sujetos con un índice de masa magra inferior a 17 kg/m² en varones y de 15 kg/m² en mujeres presentaron una inferior DMO con una mayor prevalencia de trastornos óseos, similar a lo publicado por otros grupos (376). Los pacientes con inferior IMC e índice de masa magra tenían niveles más elevados de marcadores de resorción ósea, presentando estos pacientes niveles superiores de CTX y RANKL e inferiores de marcadores de formación ósea como la osteocalcina. *Delion et*

al, observaron en modelos in vitro, que la sobreexpresión de RANKL en osteoblastos podría suponer un mecanismo para el desarrollo de patología ósea (380). Además encontramos correlaciones positivas entre el IMC y la DMO, la CMO, el T-score y el Z-score y el índice de masa magra (determinado tanto por antropometría como por densitometría) con la DMO y la CMO. Datos similares se han descrito en sujetos con pancreatitis crónica o insuficiencia pancreática exocrina (377). También encontramos correlaciones positivas entre la DMO y CMO con la fuerza periférica determinada mediante dinamometría JAMAR. Todos estos datos apoyan la relación que existe entre el estado nutricional (IMC, masa magra, función muscular) y la densidad mineral ósea en estos pacientes. En este sentido es fundamental recomendar la realización de ejercicio físico y mantener un estado nutricional adecuado con el fin de proteger de caídas y de posibles fracturas óseas por osteoporosis (33)(375)(381).

No hemos observado asociaciones entre los niveles de osteocalcina infracarboxilada y de PIVKA-II con la DMO, aunque sí encontramos asociación con el déficit de vitamina K medido mediante el cociente de osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total y una inferior cantidad mineral ósea. Además, observamos que los sujetos que estaban suplementados con vitamina D tenían una mayor prevalencia de trastornos de la densidad mineral ósea tanto de osteopenia como de osteoporosis y existía un mayor porcentaje de pacientes tratados con antirresortivos –bifosfonatos–, aunque no obtuvimos significación estadística. Esto es debido a que los sujetos que presentan osteopenia u osteoporosis reciben tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D como se indica en las guías de práctica clínica (51).

En el caso de BQ no debidas a FQ no se conoce bien la prevalencia de osteoporosis dada la escasez de trabajos en este campo y, aunque no existen guías de práctica clínica específicas para evaluar el estado óseo en los pacientes con BQ, como las que existen para FQ, la disminución de la densidad mineral ósea parece un problema común en los pacientes con BQ. Sabemos que la osteoporosis primaria es una afectación más frecuente en mujeres que en varones y aparece típicamente en el periodo de postmenopausia incrementándose su frecuencia con la edad, sin embargo existen múltiples factores que pueden asociarse con la presencia de osteoporosis. Por otra parte, aunque la prevalencia tanto de BQ como de disminución de la densidad

Discusión

mineral ósea se incrementa con la edad y el sexo femenino, los datos obtenidos en este trabajo sugieren que podría existir una prevalencia superior a lo esperado basado solamente en factores de riesgo demográficos. Así, en nuestro estudio un 65% de los sujetos eran mujeres y la edad media fue de 49,6 años, por lo que se trata de una muestra que difiere con respecto a lo publicado en la literatura relacionado con osteoporosis postmenopáusica dado que se trata de una población más joven con mayor representación masculina. Encontramos un 54,5% de los pacientes con DMO normal, un 23,6% con osteopenia y un 12,2% con osteoporosis en los pacientes con BQ. En un trabajo recientemente publicado se puso de manifiesto que más del 85% de los pacientes con BQ presentaron un descenso de la densidad mineral ósea, con un 27% de osteoporosis y 59% osteopenia, evidenciándose una elevada prevalencia de trastornos relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea, muy superior a lo descrito en la población general (364). Hemos de señalar que la media de edad de los sujetos de este estudio era superior a la del nuestro, pudiendo deberse, en parte, a la edad este incremento de trastornos de la DMO y que el sexo femenino suponía el 90%. Al igual que en este trabajo y que en los pacientes con FQ anteriormente descritos, observamos una correlación positiva entre IMC y DMO y CMO. Los sujetos que presentaban desnutrición de masa magra (índice de masa magra inferior a 17 kg/m^2 en varones y 15 kg/m^2 en mujeres) presentaron menores valores de DMO. Al igual que en el caso de la FQ, encontramos asociaciones entre el déficit de vitamina K expresado mediante un cociente de osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total $>20\%$ y una inferior cantidad mineral ósea, no encontrándose esta asociación con la PIVKA-II. También observamos asociaciones negativas entre IMC e índice de masa magra y algunos marcadores de resorción ósea, como ejemplo tener un cociente de osteocalcina infracarboxilada/osteocalcina total $\geq 20\%$ se asoció a un inferior IMC. Al igual que los pacientes con FQ, los pacientes que recibían suplementación con vitamina D tenían una inferior densidad mineral ósea y mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis debido a que era la causa (en la mayoría de las ocasiones) de haberlo prescrito. Esta asociación no se presentó en los sujetos que recibieron suplementación con vitamina K.



7.- FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Entre las fortalezas de nuestro estudio destacan:

- Se trata de un estudio realizado sobre una muestra elevada de pacientes con FQ y BQ.
- Se ha valorado de forma integral con múltiples parámetros el estado nutricional: encuesta dietética de 4 días, composición corporal (con tres métodos diferentes) y datos de laboratorio, algunos determinados, por primera vez en una población con BQ. En este sentido es el primer estudio que evalúa la composición corporal por densitometría (método gold estándar) en una muestra importante de pacientes con BQ. De igual modo no existen trabajos previos (salvo los de nuestro grupo) que describan de forma detallada la ingesta dietética de pacientes con BQ. Asimismo hasta la fecha es el primer estudio en evaluar el estado de vitaminas liposolubles, incluyendo marcadores precoces de déficit de vitamina K, en una muestra de pacientes con BQ.
- Disponemos de una muestra importante con estudio de densitometría ósea y de marcadores de remodelado óseo.
- Para algunos parámetros (dieta y analítica) empleamos un grupo control para comparar.

No obstante, nuestro estudio no está exento de limitaciones:

- Se trata de un estudio transversal, lo cual nos impide extraer conclusiones de causalidad, por lo que solamente podemos especular diferentes asociaciones.
- Es un trabajo unicéntrico, lo que supone una mayor dificultad para generalizar los resultados.

Discusión

- Se trata de un estudio de práctica clínica, lo que implica que todos los sujetos no tenían realizadas todas las pruebas complementarias.
- La valoración de la vitamina D no se realizó homogéneamente a final del invierno como se recomiendan en los consenso lo que podría haber modificado las prevalencias de déficit.
- No hemos valorado el nivel de ejercicio físico que pueda influir en la masa magra.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de desnutrición en función del IMC fue baja en ambos grupos (FQ y BQ).

2.- Sin embargo, la prevalencia de desnutrición en función del índice de masa magra determinado por densitometría fue muy elevada, especialmente en mujeres en ambos grupos; dicha prevalencia fue menor al determinar dicho índice por plicometría o bioimpedanciometría.

3.- La alta prevalencia de desnutrición podría estar condicionada por el punto de corte empleado de 17 kg/m^2 en varones y 15 kg/m^2 en mujeres—recomendado por la ESPEN—que podría ser demasiado elevado en nuestra población, especialmente en mujeres. Al considerar el punto de corte en mujeres en el percentil 5 (14,4) de la población española, la prevalencia de desnutrición disminuyó notablemente.

4.- Objetivamos una elevada correlación estadística entre la densitometría y la antropometría, así como para la bioimpedanciometría. No obstante, la concordancia y el grado de acuerdo entre densitometría y plicometría fue mayor que para la impedanciometría. Así, la antropometría y, sobre todo, la impedanciometría tiende a sobrestimar la masa magra por lo que podrían clasificar a los pacientes inapropiadamente como normonutridos teniendo depleción de la misma.

5.- La medida del ángulo de fase por impedanciometría se asocia a la masa magra medida por cualquier técnica de composición corporal y a variables clínicas de gravedad por lo que podría ser útil su medición en estos pacientes.

6.- Dada su simplicidad y precisión en manos expertas, la plicometría podría ser una opción razonable y económica para la valoración nutricional de las personas con BQ, si no está disponible la densitometría.

- 7.- El IMC bajo se asocia en ambas poblaciones a una mayor gravedad clínica.
- 8.- La elevada prevalencia de desnutrición observada al clasificar según el índice de masa magra podría condicionar la ausencia de asociaciones con variables clínicas respiratorias relevantes. No obstante, encontramos una clara asociación entre la desnutrición determinada por índice de masa magra y una peor cantidad mineral ósea, densidad mineral ósea, fuerza periférica determinada por dinamometría y gravedad en pruebas radiológicas –Bahlla-.
- 9.- Observamos una elevada prevalencia de baja fuerza muscular respecto a la población general, del 13,6% al emplear el percentil 5 y del 18,5% si utilizábamos el percentil 10.
- 10.- La fuerza periférica determinada por dinamometría podría ser un buen marcador del estado nutricional sencillo y fácil de aplicar en las consultas rutinarias, debido a que se asocia bien a la masa magra, a la densidad mineral ósea y cantidad mineral ósea y, en pacientes con BQ, además a algunos parámetros de gravedad como la broncorrea.
- 11.- La ingesta dietética es mayor en cantidad pero similar en relación a la distribución de macronutrientes en FQ respecto a BQ y controles. La media de ingesta alcanza las recomendaciones para personas con FQ.
- 12.- La proporción de pacientes con FQ tratados con suplementos es menor a otras series, pero en los pacientes que los toman se evidencia un aumento en la cantidad de calorías y macronutrientes ingeridos y de algunos micronutrientes.
- 13.- La prevalencia de déficits de vitaminas liposolubles es muy baja para las vitaminas A y E, moderada para la vitamina D y elevada para la vitamina K a pesar de la amplia suplementación.

Conclusiones

14.- Se objetivó una escasa asociación de marcadores de déficit de vitamina K con la mayoría de las variables clínicas y con la desnutrición, que podría estar motivado por el elevado porcentaje de pacientes que recibían suplementación.

15.- Los biomarcadores de inflamación como la IL-6 y la PCR se asocian a un peor estado nutricional –IMC e índice de masa magra- y parámetros de gravedad –reagudizaciones, broncorrea, peor puntuación radiológica y espirometría–, por lo que su medición podría ser útil como marcador de gravedad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475–82.
2. Davis PB, Shale DJ BJ. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46:133–41.
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519–2531.
4. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr*. 2009;71(6):481–2.
5. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet*. 2007;71(2):194–201.
6. Parkins MD, Parkins VM, Rendall JC ES. Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5:105–19.
7. Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, Pearce SR, et al. Structural model of ATP-binding proteing associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature*. 1990;346(6282):362–5.
8. SM Rowe, S Miller ES. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992–2001.
9. Gurung P, Lukens JR, Kanneganti T. HHS Public Access. 2016;21(3):193–201.
10. Keiser NW, Birket SE, Evans IA, et al. Defective innate immunity and hyperinflammation in newborn cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;52(6):683–94.
11. Hill C, Jain A, Takemoto H, et al. HHS Public Access. *Proc SPIE--the Int Soc Opt Eng*. 2015;73(4):389–400.
12. Beaudet AL TL. A suggested nomenclature for designating mutations. *Hum Mutat*. 1993;2:245–8.
13. Muro S, Rodríguez-Pombo P, Pérez B, et al. Identification of novel mutations in the PCCB gene in European propionic acidemia patients. *Mutation in brief no. 253*. Online. *Hum Mutat*. 1999;14(1):89–90.
14. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, et al. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form CI- channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160–4.
15. Noone PG, Knowles MR. “CFTR-opathies”: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res*. 2001;2(6):328–32.
16. Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, et al. *New England Journal*. 2005;1209–23.
17. Accurso FJ, Sontag MK. Gene modifiers in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2008;118(3): 839–

- 41.
18. Tizzano EF BM. CFTR expression and organ damage in cystic fibrosis. *Ann Intern Med*. 1995;123:305–8.
19. Augarten A, Kerem BS, Kerem E, Gazit E YY. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;330(12):866.
20. De Gracia J, Mata F, Alvarez A, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(7):558–63.
21. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179–96.
22. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918–51.
23. Levy H, Kalish LA, Cannon CL, et al. Predictors of mucoid *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(5):463–71.
24. Hilliard TN, Regamey N, Shute JK, et al. Airway remodelling in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2007;62(12):1074–80.
25. Schidlow DV, Taussig LM KM. Cystic fibrosis foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15:187–98.
26. Davis PB, Drumm M KM. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:187–98.
27. Maiz L, Baranda F, Coll R et al. [SEPAR (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) Guidelines. Guideline for diagnosis and treatment of respiratory involvements in cystic fibrosis]. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:316–24.
28. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. England; 2006;20(3):531–46.
29. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73(7):1251–4.
30. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ SK. European Cystic Fibrosis Society NSWG. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9:323–9.
31. de Gracia J, Alvarez A, Mata F et al. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:605–9.
32. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2007;96(2):343–9.
33. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. Elsevier Ltd; 2016.

Bibliografía

34. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society.* 2014;13(S1):S23–42.
35. Oliveira G, Oliveira C. [Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract]. *Nutr Hosp. Spain;* 2008;2:71–86.
36. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros. Netherlands;* 2011;10(2):S29-36.
37. Modolell I, Guarner L MJ. Digestive system involvement in cystic fibrosis. *Pancreatology.* 2002;2:12–6.
38. Wilschanski M DP. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 2007;56:1153–63.
39. Perez-Aguilar F BJ. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 1998;111:508–15.
40. Stecenko AA MA. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;1:40–4.
41. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;38:S8–16.
42. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2004;3(4):209–22.
43. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697–708.
44. Padilla A. Evaluación del estado nutricional y de la calidad de vida en una población de pacientes con fibrosis quística. Málaga: Universidad de Málaga. 2005.
45. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. *J Pediatr.* 1995;127(3):441–3.
46. American Diabetes Association. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care.* 2015;38(1):S58–66.
47. American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care.* 2015;39(1):S39–46.
48. Control TD. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2014;38(1):S41–8.
49. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).
50. Segal E, Grenoville M, Macri CN, Fernandez A. Consenso de Fibrosis Quística. *Arch Argentinos Pediatr.* 1999;97:188–224.

51. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society*; 2011;10(2):S16–23.
52. Mayell SJ, Munck A, Craig J V., et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros. Elsevier B.V.*; 2009;8(1):71–8.
53. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society*; 2009;8(3):153–73.
54. Levy H, Farrell PM. New challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2015;166(6):1337–41.
55. Gibson LE CR. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23:545–9.
56. Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R et al. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1990;3:922–6.
57. Rosenstein BJ CG. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589–95.
58. The diagnosis of cystic fibrosis: Consensus Statement. Consensus Conference. *Concepts in Care.* Maryland. 1996.
59. Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr. Elsevier*; 2016;124(2):255–60.
60. VA L. Sweat analysis proficiency testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(124):255–60.
61. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):1–7.
62. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract. United States*; 2013;28(6):676–83.
63. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr. Elsevier*; 2016 Sep 8;19(6):387–94.
64. Oliveira G, Acosta E, Oliveira C. Nutrición y Fibrosis Quística: papel de la suplementación dietética con ácidos grasos. *Nutr Clin Med.* 2007;1:40–51.
65. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S. Effect of exocrine pancreatic function on resting energy expenditure in cystic fibrosis. *Acta Paediatr. Norway*; 2007 Oct;96(10):1521–5.

Bibliografía

66. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition*. Elsevier; 2016;17(1):22–5.
67. Oliveira Fuster C, Oliveira Fuster G, Dorado Galindo A, et al. Estudio del gasto energético en adultos con fibrosis quística: Concordancia entre la calorimetría indirecta y diversas fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(7):366–72.
68. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better[quest]. *Eur J Clin Nutr*. Macmillan Publishers Limited; 2013 May;67(5):558–64.
69. Engelen MPKJ, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. England; 2014 Nov;17(6):515–20.
70. Maqbool A, Schall JI GP et al. Relation Between Dietary Fat Intake Type and Serum Fatty Acid Status in Children With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:605–11.
71. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006;96(2):343–9.
72. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, et al. La suplementación con ácidos grasos mejora parámetros respiratorios, inflamatorios y nutricionales en adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(2):70–7.
73. Oliveira G, Oliveira C, Casado-Miranda E, et al. Markers for the validation of reported dietary intake in adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. United States; 2009 Oct;109(10):1704–11.
74. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. Elsevier; 2016 Sep 11;108(5):832–9.
75. Colombo C, Costantini D, Zazzaron L, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. *Acta Paediatr*. Norway; 2007 Aug;96(8):1228–32.
76. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. 2011;(December).
77. Truby H, Cowlshaw P, O'dNeil C, Wainwright C. The Long Term Efficacy of Gastrostomy Feeding in Children with Cystic Fibrosis on Anthropometric Markers of Nutritional Status and Pulmonary Function. *Open Respir Med J*. 2009;3(1):112–5.
78. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: New and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:151–61.

79. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther.* 2015 Jan;145:19–34.
80. Yu H, Burton B, Huang CJ, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society;* 2012;11(3):237–45.
81. Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society.* 2014;13(1):29–36.
82. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. A CFTR potentiator in patients with Cystic Fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663–72.
83. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1219–25.
84. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, et al. HHS Public Access subjects with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation. 2016;3(7):524–33.
85. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(46):18843–8.
86. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med. Elsevier;* 2016 Sep 10;2(7):527–38.
87. Quintana-Gallego E. 1-Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística *Archivos de Bronconeumología.* 2014;50(4):146–50.
88. Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):684–91.
89. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(11):629–40.
90. Macclesfield. New insights into cystic fibrosis. 1993.
91. Karaok GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Bronchiectasis: Still a problem. *Pediatr Pulmonol.* 2001.
92. Luiza De Souza-Galvao M, García-Martínez MA, Sanz F, Blanquer J. Hot topics en infecciones respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(1):41–5.
93. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, et al. Primary care summary of the British thoracic society guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care*

Bibliografía

- Respir J. Primary Care Respiratory Society UK; 2011;20(2):135–40.
94. Subie H Al, Fitzgerald DA. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Paediatr Child Health*. 2010.
 95. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400–7.
 96. Kwak HJ, Moon J-Y, Choi YW, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J Exp Med*. 2010;222(4):237–42.
 97. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34(4):843–9.
 98. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010;138(4):944–9.
 99. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2010;104(7):981–5.
 100. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12:205–9.
 101. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010;86(1018):493–501.
 102. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(6):1163–70.
 103. De Windows U. EPOC y Bronquiectasias. 2012;46(3):11–7.
 104. Welsh MJ. Electrolyte transport by airway epithelia. *Physiol Rev*. 1987;67:1143–84.
 105. O'Donnel AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134(4):815–23.
 106. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol*. 1989;70(6):737–57.
 107. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis*. 1986;147:6–15.
 108. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2007;28:366–72.
 109. Pasteur M, SM H, SJ H. An Investigation Into Causative Factors in Patients With Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277–84.
 110. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:411–9.
 111. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax*. 2001;56(5):366–72.

112. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpina-Tordera M et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132:1565–72.
113. Oliveira C, Espíldora F, Padilla A et al. Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ. In: *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología 2º Edición*. 2010. p. 495–509.
114. Martínez-García MA. Bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quística. *Monografías en Neumología*. Zaragoza: Neumología y Salud. 2008.
115. Edwards EA, Asher CB. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: Experience of a tertiary children's hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:111–7.
116. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis “too high” for a developed country. *Arch Dis Child*. 2005;90(7):737–40.
117. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100(12):2183–9.
118. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):596–9.
119. Quast TM, Self AR BR. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Dis a Mon*. 2008;54:527–39.
120. Pasteur MC, Bilton D, Hill A. T. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(1):i1–58.
121. Grenier P, Cordeau MP BC. High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging*. 1993;8:213–29.
122. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6(3):437–44.
123. Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179:783–8.
124. Vivancos J, Rubio P MP. Diagnóstico por imagen del tórax: Tomografía computerizada y Resonancia magnética. *Barcelona Caduceo Multimed*. 2006;199–246.
125. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Etiology of Bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the historical spanish registry of bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2016.
126. Li AM, Sonnappa S, Lex C, et al. Non-CF bronchiectasis: Does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J*. 2005;26(1):8–14.
127. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14

- Spain). Valid Spanish Version Revis Cyst Fibros Qual Life Quest Adolesc Adults (CFQR 14 Spain). 2010;46(4):165–75.
128. Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):435–42.
 129. Onen ZP, Eris Gulbay B, Sen E, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(7):1390–7.
 130. Oliveira C, Domenech A, Oliveira G. Rehabilitación respiratoria y nutricional. In: *Manual de bronquiectasias no fibrosis quística* Madrid: Adalalia farma, SL. 2009. p. 87–100.
 131. Oliveira G, Oliveira C, Dona E, et al. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). *Clin Nutr*. England; 2016;35(5):1015–22.
 132. Noel H.M. Cano, Claude Pichard, Hubert Roth, et al. C-Reactive Protein and Body Mass Index Predict Outcome in End-Stage Respiratory Failure. *Chest*. 2004;126(2):540–6.
 133. Maiz L, Giron R, Oliveira C, et al. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. England; 2016;16(1):437.
 134. Schmitt-Grohe S, Hippe V, Igel M et al. Serum leptin and cytokines in whole blood in relation to clinical and nutritional status in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(2):228–33.
 135. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):495–500.
 136. Martinez-García MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sánchez P, et al. The association between bronchiectasis, systemic inflammation, and tumor necrosis factor alpha. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:8–14.
 137. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, et al. Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. United States; 2012;112(12):1999–2006.
 138. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr*. England; 2013;32(1):112–7.
 139. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, et al. Fat-Free Mass Depletion and Inflammation in Patients with Bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(12):1999–2006.
 140. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis: psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res*.

- Netherlands; 2014 May;23(4):1279–92.
141. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry*. United States; 2014;36(3):277–83.
 142. Chang a B, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4--Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63(3):269–76.
 143. Alzeer AH, Masood M, Basha SJ, Shaik S. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm Med*. 2007;7:17.
 144. Ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens H a M. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ*. 2007;335(7629):1089–93.
 145. Martinez-Garcia MA, De Gracia J, Vendrell Relat M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. England; 2014;43(5):1357–67.
 146. Martínez-García, MA; Athanazio, RA; Girón, R; et al. Predicting high risk of exacerbations in Bronchiectasis: The E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;
 147. Oliveira C, Muñoz A, Dorado A. Terapia nebulizada . Año SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):535–45.
 148. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax*. 2000;55(5):355–8.
 149. Canton R, Maiz L, Escribano A, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol*. Spain; 2015;51(3):140–50.
 150. Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: A bronchoscopic study. *Eur Respir J*. 1997;10(5):1137–44.
 151. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;6(6):CD000407.
 152. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332(13):848–54.
 153. Fennell PB, Quante J, Wilson K, et al. Use of high-dose ibuprofen in a pediatric cystic fibrosis center. *J Cyst Fibros*. 2007;6(2):153–8.
 154. Equi A et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360(9338):978–84.

Bibliografía

155. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in Patients with Cystic Fibrosis Chronically Infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2003;290(13):1749–56.
156. Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):975–81.
157. Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(5):834–8.
158. Njoroge SW, Laposata M, Katrangi W, Seegmiller AC. DHA and EPA reverse cystic fibrosis-related FA abnormalities by suppressing FA desaturase expression and activity. *J Lipid Res*. 2012;53(2):257–65.
159. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(23):9188–92.
160. Hart A, Sugumar K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;5(5):CD002996.
161. Newall C, Stockley R a, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005;60:943–8.
162. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. England; 2000 Dec;19(6):387–94.
163. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Measurement*. 2008.
164. Williams J, Wells J, Wilson C, et al. Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy individuals and patients by comparison with the four-component model. 2005;1–8.
165. Salamone LM, Fuerst T, Visser M, Kern M, Lang T, Dockrell M, et al. Measurement of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):345–52.
166. Nuñez C, Gallagher D, Visser M, et al. Bioimpedance analysis: evaluation of leg-to-leg system based on pressure contact footpad electrodes. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(4):524–31.
167. Heymsfield SB, Wang Z, Visser M, et al. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3):478S–484S.
168. Pietrobelli A, Morini P, Battistini N, et al. Appendicular skeletal muscle mass: prediction from multiple frequency segmental bioimpedance analysis. *Eur J Clin Nutr*.

- 1998;52(7):507–11.
169. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(2):421–4.
 170. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Radiol Med.* 2009;114(2):286–300.
 171. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas.* 2006;27(9):921–33.
 172. Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; Estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):286–95.
 173. Kuchnia AJ, Teigen LM, Cole AJ, et al. Phase Angle and Impedance Ratio: Reference Cut-Points From the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 From Bioimpedance Spectroscopy Data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;14: 86–97.
 174. King S, Wilson J, Kotsimbos T, et al. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. *Nutrition.* 2005;21(11–12):1087–94.
 175. Kyle UG, Pichard C, Rochat T, et al. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J.* 1998;12(4):960–6.
 176. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MDL. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur Respir J.* 2002;19(4):626–31.
 177. Azcue M, Fried M, Pencharz PB. Use of bioelectrical impedance analysis to measure total body water in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16(4):440–5.
 178. Pichard C, Kyle UG, Slosman DO. Fat-free mass in chronic illness: comparison of bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in 480 chronically ill and healthy subjects. *Nutrition.* 1999;15(9):668–76.
 179. Richards ML, Bell SC, Edmiston KA, Davies PSW. Assessment of bioelectrical impedance analysis for the prediction of total body water in cystic fibrosis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;12(2):161–5.
 180. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJG, et al. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index.

Bibliografía

- Nutrition.2009;26(7–8):753–9.
181. Ziai S, Coriati A, Chabot K, et al. Agreement of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition evaluation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society*. 2014;4–7.
 182. Doña Díaz E. Rehabilitación pulmonar aislada versus asociada a un suplemento nutricional específico en pacientes con bronquiectasias. Universidad de Málaga; 2015.
 183. Cano NJM, Pichard C, Roth H, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest*. 2004;126(2):540–6.
 184. García-Almeida JM. Manual de nutrición clínica y dietética. In: Oliveira G, editor. Segunda. Ediciones Diaz de Santos; 2007.
 185. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(4):537–56.
 186. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*. 1998;14(3):296–310.
 187. Chomtho S, Fewtrell MS, Jaffe A, et al. Evaluation of arm anthropometry for assessing pediatric body composition: Evidence from healthy and sick children. *Pediatr Res*. 2006;59(6):860–5.
 188. De Meer K, Gulmans VA, Westerterp KR, et al. Skinfold measurements in children with cystic fibrosis: monitoring fat-free mass and exercise effects. *Eur J Pediatr*. 1999;158(10):800–6.
 189. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):407–13.
 190. Freitas Júnior IF, Rupp de Paiva SA, de Godoy I, et al. Comparative analysis of body composition assessment methods in healthy men and in chronic obstructive pulmonary disease patients: anthropometry, bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Latinoam Nutr*. 2005;55(2):124–31.
 191. Ross AC, Zolfaghari R, Weisz J. Vitamin A: recent advances in the biotransformation, transport, and metabolism of retinoids. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001;17(2):184–92.
 192. Sommer A. Vitamin A deficiency and the global response. *Forum Nutr. Switzerland*; 2003;56:33–5.
 193. Sommer A. Vitamin a deficiency and clinical disease: an historical overview. *J Nutr* . 2008;138(10):1835–9.
 194. Swami HM, Thakur JS, Bhatia SPS. Impact of mass supplementation of vitamin A. *Indian*

- J Pediatr. India; 2007;74(5):443–7.
195. Schmitz J, West KP, Khatry SK, et al. Vitamin A supplementation in preschool children and risk of hearing loss as adolescents and young adults in rural Nepal: randomised trial cohort follow-up study. *BMJ*. 2012;344(7841):d7962.
 196. Awasthi S, Peto R, Read S, et al. Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;381(9876):1469–77.
 197. Hall JA, Grainger JR, Spencer SP BT. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity*. 2012;35(1):13–22.
 198. Pee S De, Dary O, de Pee S, Dary O. Biochemical Indicators of Vitamin A Deficiency: Serum Retinol and Serum Retinol Binding Protein. *J Nutr*. 2002;132(9):2895S–2901.
 199. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A 1 – 4. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):191–201.
 200. Society MM. Teratogenicity of high vitamin a intake. 1995;333(21).
 201. Haddad JG. Vitamin D — Solar Rays, the Milky Way, or Both? *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1992;326(18):1213–5.
 202. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. United States; 2007;92(6):2130–5.
 203. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248–54.
 204. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. United States; 2016;96(1):365–408.
 205. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. Elsevier; 2016 Sep 27;31(1):48–54.
 206. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2010;1–8.
 207. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, et al. Vitamin D and incidence of diabetes: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2012;31(4):571–3.
 208. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1689–96.
 209. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(6):680–2.
 210. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr*. 2011;14(5):938–9.
 211. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine

- Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 2012;97(4):1146–52.
212. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 2014;99(4):1132–41.
213. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 2002;87(11):4952–6.
214. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 2011;96(7):1911–30.
215. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* England; 2006;92(1):26–32.
216. Traber M. Vitamin E. *Mod Nutr Heal Dis Shils M, Olson J, Shike M al (Eds) Lippincott Philadelphia.* 2000.
217. Burton GW, Cheeseman KH, Doba T, et al. Vitamin E as an antioxidant in vitro and in vivo. *Ciba Found Symp.* NETHERLANDS; 1983;101:4–18.
218. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem Biophys.* USA; 1983;221(1):281–90.
219. Owen. Vitamin E review. *The New England Journal of Medicine* 1993.
220. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA.* USA; 1995;273(23):1849–54.
221. Abdala-Valencia H, Berdnikovs S, Cook-Mills JM. Vitamin E isoforms as modulators of lung inflammation. *Nutrients.* 2013;5(11):4347–63.
222. Marchese ME, Kumar R, Colangelo LA, et al. The vitamin E isoforms α -tocopherol and γ -tocopherol have opposite associations with spirometric parameters: the CARDIA study. *Respir Res.* 2014;15(1):31.
223. Zingg J-M, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem.* Netherlands; 2004;11(9):1113–33.
224. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin.* United States; 2007;25(1):209–55.
225. Gbenebitse S, Jaja SI, Kehinde MO. Effect of changes in plasma vitamin E level of vascular responses and lipid peroxidation in sickle cell anaemia subjects. *Niger Postgrad Med J. Nigeria;* 2005;12(2):81–4.

226. Jaja SI, Aigbe PE, Gbenebitse S, Temiye EO. Changes in erythrocytes following supplementation with alpha-tocopherol in children suffering from sickle cell anaemia. *Niger Postgrad Med J. Nigeria*; 2005;12(2):110–4.
227. Miller ERI, Pastor-barriuso R, Dalal D, Riemersma R A. Review Meta-Analysis : High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase all Cause Mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37–46.
228. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Sao Paulo Med J. Brazil*; 2015;133(2):164–5.
229. Bieri JG, Corash L, Hubbard VS. Medical uses of vitamin E. *N Engl J Med*. 1983;308(18):1063–71.
230. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick: Occurrence and chemical nature. *Nature*. 1935;135:652.
231. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(2):339–53.
232. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, Knapen MHJ, Vik H, De W, et al. Vitamin K – containing dietary supplements : comparison of synthetic vitamin K 1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*. 2007;109(8):3279–83.
233. B Furie, BA Bouchard FB. Vitamin K-Dependent Biosynthesis of Gamma-Carboxyglutamic Acid. *Blood*. 1999;93(6):1798–808.
234. Greer FR. Vitamin K the basics-What’s new? *Early Hum Dev [Internet]. Elsevier Ireland Ltd*; 2010;86(1):43–7.
235. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1232S–9S 1p.
236. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet (London, England)*.; 1995;345(8944):229–34.
237. Harshman SG, Saltzman E, Booth SL. Vitamin K: dietary intake and requirements in different clinical conditions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(6):531–8.
238. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):1–6.
239. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition, Metabolism and Requirements: Current Concepts and Future Research 1, 2. *Adv Nutr*. 2012;3:182–95.
240. Khosla S KM. Biochemical markers of bone turnover. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed Philadelphia Lippincott Williams Wilkins. 1999;128.
241. Gröber, Uwe, Reichtratch J, Holick MF KK. Vitamin K: an old vitamin in a new

Bibliografía

- perspective. *Dermatoendocrinol.* 2015;33(10):376–83.
242. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine.* 2015;48(2):394–404.
243. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, et al. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(6):1523–8.
244. Berkner KL. Recent Advances in Nutritional Sciences The Vitamin K – Dependent. 1877;(10):1877–80.
245. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition.* 2001;17(10):880–7.
246. Reddi K, Henderson B, Meghji S, et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine. England;* 1995;7(3):287–90.
247. Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, Martino HSD. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: a review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;70.
248. Ishimi Y. Osteoporosis and Lifestyle. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61:S139-41.
249. Basset GJ, Latimer S, Fatihi A, Soubeyrand E, Block A. Phylloquinone (Vitamin K1): Occurrence, Biosynthesis and Functions. *Mini Rev Med Chem.* 2016.
250. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage in early infancy - Renewed importance of vitamin K deficiency. *Pediatr Neurol. Elsevier Inc.;* 2014;50(6):545–6.
251. Theuvsen E, Magdeleyns EJ, Braam LAJLM, Teunissen KJ, Knapen MH, Binnekamp IAG, et al. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct.* 2014;5(2):229–34.
252. D. Chawla, A.K. Deorari, R. Saxena, et al. Vitamin K1 versus Vitamin K3 for Prevention of Subclinical Vitamin Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2007;44:817.
253. Verghese T, Beverley D. Vitamin K deficient bleeding in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2003;88(6):553.
254. Rennenberg RJMW, de Leeuw PW, Kessels AGH, et al. Calcium scores and matrix Gla protein levels: association with vitamin K status. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(4):344–9.
255. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51–75.
256. Rana M, Wong-See D, Katz T, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol.* 2014;67(7):605–8.
257. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2004;97(4):48–51.
258. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic

- fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1325–31.
259. Kalivianakis M, Verkade HJ. The mechanisms of fat malabsorption in cystic fibrosis patients. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.). 1999. p. 167–9.
 260. Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CMA, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):127–34.
 261. Bonifant CM, Shevill E CA. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(1).
 262. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4).
 263. Okebukola Peter O, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12).
 264. Gonzalez-Jimenez D, Garcia-Boussono C, Diaz Martin JJ, Jimenez-Trevino S. Suplementacion con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿Es suficiente con Aquadeks ? *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1625–32.
 265. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, et al Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr*. 1999;135(5):601–10.
 266. Woestenenk JW, Broos N, Stellato RK, et al. Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):654–9.
 267. West KPJ. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull*. 2003;24(4):S78-90.
 268. Greer RM, Buntain HM, Lewindon PJ, et al. Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. *J Cyst Fibros*. 2003;3(3):143–9.
 269. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, et al. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):174–82.
 270. Rayner RJ. Fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Proc Nutr Soc*. 1992;51(2):245–50.
 271. Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2013;32(5):805–10.
 272. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7–26.
 273. Hall WB, Sparks AA, Aris RM, et al. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:1–9.
 274. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, 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(4):1082–93.
275. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess.* United States; 2007;(158):1–235.
 276. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2000;118(2):434–9.
 277. Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutr Rev.* United States; 2012;70(5):280–93.
 278. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, et al. Vitamin A and E deficiency and lung disease in infants with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* Australia; 2005;41(12):663–8.
 279. Dougherty KA, Schall JJ, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis 1 – 3. 2010;(4):660–7.
 280. Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):378–82.
 281. Krzyżanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, et al. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Reports Nat. Nature Publishing Group;* 2015;5:12000.
 282. Urquhart DS, Fitzpatrick M, Cope J, Jaffe A. Vitamin K prescribing patterns and bone health surveillance in UK children with cystic fibrosis. *J Hum Nutr Diet.* 2007;20(6):605–10.
 283. Va J, Fedorowicz Z, Thaker V, Ab C. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4).
 284. Aris RM, Merkel P a, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888–96.
 285. Fewtrell MS, Benden C, Williams JE, et al. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8-12 year old children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(4):307–12.
 286. Drury D, Grey VL, Ferland G, et al. Efficacy of high dose phylloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):457–9.
 287. Van Hoorn JHL, Hendriks JJE, Vermeer C, Forget PP. Vitamin K supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):974–5.
 288. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr.* 2001;138(6):851–5.

289. Cottam ST, Connett GJ. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16 Suppl 1:22–4.
290. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, et al. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10(1):31–6.
291. Guénégou A, Leynaert B, Pin I, et al. Serum carotenoids, vitamins A and E, and 8 year lung function decline in a general population. *Thorax*. 2006;61(4):320–6.
292. Constantin D, Menon MK, Houchen-Wolloff L, et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax*. 2013;68(7):625–33.
293. Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):435–42.
294. Allastrué A, Rull M, Camps Y et al. Nuevas normas y consejos en la valoración de los valores antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas percentiles de los datos antropométricos útiles. *Med Clin Barcelona*. 1988;91:223–36.
295. Oliveira G. 2ª Edición del Manual de nutrición clínica y Dietética. Diaz Santos Madrid. 2007.
296. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition*. 1993;9(5):480-91, 492.
297. Durnin J V, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974;32(1):77–97.
298. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, et al. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(6):953–9.
299. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr. Elsevier Ltd*; 2015;34(3):335–40.
300. Vermeeren MAP, Creutzberg EC, Schols AMWJ, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100(8):1349–55.
301. Oliveira G. Manual de Nutricion Clinica y Dietetica (3ª Edicion). 3rd ed. Santos D, editor. 2016.
302. Boadella JM, Kuijter PP, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Effect of self-selected handgrip

Bibliografía

- position on maximal handgrip strength. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(2):328–31.
303. Johansson CA, Kent BE, Shepard KF. Relationship between verbal command volume and magnitude of muscle contraction. *Phys Ther.* 1983;63(8):1260–5.
304. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, et al. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66(2):69–74.
305. Mathiowetz V, Wiemer DM, Federman SM. Grip and pinch strength: norms for 6- to 19-year-olds. *Am J Occup Ther.* 1986;40(10):705–11.
306. Jimenez A. Tablas de composición de alimentos. Barcelona Novartis Consum Heal SA. 2002.
307. J M. Tablas de composición de alimentos españoles. Granada Univ Granada. 2003;
308. Soriguer F, Serna S, Valverde E, et al. Fat, protein and caloric content of different fish, seafood and mollusks, Atlantic and Mediterranean habitually consumed in the south of Spain. *Nutr Hosp.* 1996;11(4):245–57.
309. Estruch R, Martínez-González M, Corella D, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1–11.
310. Zazpe I, Estruch R, Toledo E, et al. Predictors of adherence to a Mediterranean-type diet in the PREDIMED trial. *Eur J Nutr. Germany;* 2010;49(2):91–9.
311. Atkinson F, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. Glycemic Load Values. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2281–3.
312. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22(3):217–24.
313. Vilaró, J. Burgos F CP et el. Prueba de marcha de 6 minutos. In: *Procedimientos de evolución de la función pulmonar II Manual SEPAR de Procedimientos.* p. 100–14.
314. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* United States; 1998;158(5 Pt 1):1384–7.
315. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva. 1996;
316. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321–7.
317. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol. Spain;* 2007;43(4):205–11.
318. Martínez García M, Perpi Tordera M, Román Sánchez P, Soler Cataluña J. Consistencia interna y validez de la versión española del St. Georges Respiratory Questionnaire para

- su uso en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables. Intern Consistency Validity Spanish Version St Georg Respir Quest Use Patients With Clin Stable Bronchiectasis. 2005;41(3):110–7.
319. Oliveira C, Espildora F, Giron. R., et al. National validation of a patient-reported outcome measure for bronchiectasis: Psychometric results on the QOL-B Spain V3.0. *Rev Española Patol Torácica*. 2013.
 320. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277–83.
 321. Kuchnia AJ, Teigen LM, Cole AJ, et al. Phase Angle and Impedance Ratio: Reference Cut-Points From the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 From Bioimpedance Spectroscopy Data. *J Parenter Enter Nutr*. 2016.
 322. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Elsevier B.V; 2015;25(9):795–815.
 323. Oliveira C, Sole A, Giron RM, Quintana-Gallego E, et al. Depression and anxiety symptoms in Spanish adult patients with cystic fibrosis: associations with health-related quality of life. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;40:39–46.
 324. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(12):445–51.
 325. Ozgun Niksarlioglu EY, Ozkan G, Gunluoglu G, et al. Factors related to depression and anxiety in adults with bronchiectasis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:3005–10.
 326. Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;83(3):121–9.
 327. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. Elsevier; 2017;41(6):583–91.
 328. Schindler T, Michel S, Wilson AWM. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):488–500.
 329. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry Annual Data Report. 2014;1–139.
 330. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis : a population-based cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013;(C):872–7.

Bibliografía

331. Engelen MPKJ, Schroder R, Van der Hoorn K, et al. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2012;31(6):927–33.
332. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1504–20.
333. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53–9.
334. Oliveira G, Porras N, Abuin J, Tapia MJ, et al. Valores de normalidad del dinamómetro hidráulico (JAMAR) en población española. *Nutr Hosp.* 2016;33(2):5–104.
335. Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke J-D, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135–42.
336. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol.* 2007;36(1):228–35.
337. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, et al. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):636–41.
338. Mendes J, Alves P, Amaral TF. Comparison of nutritional status assessment parameters in predicting length of hospital stay in cancer patients. *Clin Nutr.* 2014;33(3):466–70.
339. Qi Q, Li T, Li JC, Li Y. Association of body mass index with disease severity and prognosis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.* 2015;48(8):715–24.
340. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):79–83.
341. MA. L. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.* 1996;12:45–51.
342. Lohman TG, Harris M, Teixeira PJ, Weiss L. Assessing body composition and changes in body composition. Another look at dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:45–54.
343. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin Nutr. Elsevier Ltd;* 2014;33(3):528–32.
344. Moen IE, Nilsson K, Andersson A, et al. Dietary intake and nutritional status in a Scandinavian adult cystic fibrosis-population compared with recommendations. *Food Nutr Res.* 2011;55(2):1–9.

345. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
346. Ros E, Lopez-Miranda J, Pico C, et al. Consensus on fats and oils in the diet of adults; position paper of the Spanish Federation of food, nutrition and dietetics Societies. *Nutr Hosp. Spain*; 2015;32(2):435–77.
347. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review. *Nutrients*. 2015;7(3):1618–43.
348. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
349. Sánchez-Villegas A, Verberne L, de Irala J, et al. Dietary fat intake and the risk of depression: The SUN project. *PLoS One*. 2011;6(1).
350. Yilmaz D, Capan N, Canbakan S, Besler HT. Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat-free mass index: a cross-sectional study. *Nutr J. England*; 2015;14:35.
351. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, et al. Fatty acid supplements improve respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol. Spain*; 2010;46(2):70–7.
352. Oliver C, Jahnke N. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011(8):CD002201.
353. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(11):CD000406.
354. Hollander FM, van Pierre DD, de Roos NM, et al. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in Cystic Fibrosis patients before and after lung transplantation. *J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society*; 2014;13(2):212–8.
355. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2015;(4):CD001198.
356. Ledder O, Oliver MR, Heine RG, et al. Clinical audit results in earlier nutritional intervention in malnourished children with cystic fibrosis with improved outcome. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(10):988–93.
357. Lima VP, Iamonti VC, Velloso M, Janaudis-Ferreira T. Physiological Responses to Arm Activity in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared With Healthy Controls: A systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(6):402–12.
358. Wilson JJ, O'Neill B, Collins EG, Bradley J. Interventions to Increase Physical Activity in Patients with COPD: A Comprehensive Review. *COPD*. 2015;12(3):332–43.

Bibliografía

359. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):73–7.
360. Carter M, Keefe JHO. Letters to the editor. *Med Educ*. 2008;;9000.
361. Stead RJ, Muller DPR, Matthews S, et al. Effect of abnormal liver function on vitamin E status and supplementation in adults with cystic fibrosis. 1986:714–8.
362. Hanson C, Lyden E, Furtado J, et al. Serum tocopherol levels and vitamin E intake are associated with lung function in the normative aging study. *Clin Nutr*. 2016;35(1):169–74.
363. Oudshoorn JH, Klijn PHC, Hofman Z, et al. Dietary supplementation with multiple micronutrients: No beneficial effects in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):35–40.
364. Diehl N, Johnson MM. Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis in Patients with Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *South Med J. United States*; 2016;109(12):779–83.
365. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J. England*; 2009;34(1):209–18.
366. Hanson C, Rutten EPA, Wouters EFM, Rennard S. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD. *Transl Res. Mosby, Inc.*; 2013;162(4):219–36.
367. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):105–14.
368. Kara M, Ekiz T, Kara O, et al. Does vitamin D affect muscle strength and architecture? An isokinetic and ultrasonographic study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(1):85–8.
369. Daga MK, Chhabra R, Sharma B, Mishra TK. Effects of exogenous vitamin E supplementation on the levels of oxidants and antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *J Biosci*. 2003;28(1):7–11.
370. Hoskins A, Roberts JL 2nd, Milne G, et al. Natural-source d-alpha-tocopheryl acetate inhibits oxidant stress and modulates atopic asthma in humans in vivo. *Allergy*. 2012;67(5):676–82.
371. Williams MH. Vitamin supplementation and athletic performance. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989;30:163–91.
372. Iwamoto J. Vitamin K(2) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients*. 2014;6(5):1971–80.
373. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(8):1647–57.

374. Li L, Somerset S. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations. *Clin Nutr.* 2016;35(4):775–82.
375. Mineral SE de IÓ y M. Guías De Práctica Clínica En La Osteoporosis Posmenopáusica, de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. 2014;1–153.
376. Gronowitz E, Lorentzon M, Ohlsson C, et al. Docosahexaenoic acid is associated with endosteal circumference in long bones in young males with cystic fibrosis. *Br J Nutr.* 2008;99(1):160–7.
377. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol.* 2000;27(1):21–7.
378. Crandall CJ, Yildiz VO, Wactawski-Wende J, et al. Postmenopausal weight change and incidence of fracture: post hoc findings from Women’s Health Initiative Observational Study and Clinical Trials. *BMJ.* 2015;350(2):25.
379. Compston JE, McConachie C, Stott C, Hannon RA, Kaptoge S, Debiram I, et al. Changes in bone mineral density, body composition and biochemical markers of bone turnover during weight gain in adolescents with severe anorexia nervosa: a 1-year prospective study. *Osteoporos Int.* England; 2006 Jan;17(1):77–84.
380. Delion M, Braux J, Jourdain M-L, Guillaume C, Bour C, Gangloff S, et al. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis. *J Pathol.* England; 2016;240(1):50–60.
381. Kanis JA, McCloskey E V, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57.

COMUNICACIONES A CONGRESOS, PREMIOS Y PUBLICACIONES

1.- COMUNICACIONES A CONGRESOS

Se han presentado 2 comunicaciones a congresos internacionales, 5 comunicaciones a congresos nacionales y 4 comunicaciones a congresos regionales. Se detallan a continuación:

Título: Prevalencia del déficit de vitamina K en pacientes con Bronquiectasias
Nombre del congreso: 57 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
Lugar de celebración: Madrid. **Año:** 2015.
Tipo de comunicación: póster.

Título: Déficit de vitamina K en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias: algo más que el tiempo de protrombina.
Nombre del congreso: IX Congreso de la Sociedad Andaluza de Nutrición Clínica y Dietética (SANCYD)
Lugar de celebración: Córdoba. **Año:** 2016.
Tipo de comunicación: póster.

Título: Niveles de vitaminas liposolubles en pacientes con Fibrosis Quística y Bronquiectasias.
Nombre del congreso: 58 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
Lugar de celebración: Málaga. **Año:** 2016.
Tipo de comunicación: póster.

Título: Déficit de vitamina K en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias: algo más que el tiempo de protrombina.
Nombre del congreso: 58 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
Lugar de celebración: Málaga. **Año:** 2016.
Tipo de comunicación: póster.

Título: Prevalencia de déficit de vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias.
Nombre del congreso: 41 Congreso Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.
Lugar de celebración: Granada. **Año:** 2017.
Tipo de comunicación: Comunicación oral (premio a mejor comunicación oral de Nutrición).

Título: Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con bronquiectasias: relación con parámetros clínicos y biomarcadores de metabolismo óseo e inflamación.
Nombre del congreso: 41 Congreso Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.
Lugar de celebración: Granada. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: póster

Título: Prevalencia de desnutrición de masa magra en pacientes con bronquiectasias.

Nombre del congreso: 41 Congreso Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Lugar de celebración: Granada. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: póster

Título: Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en bronquiectasias: relación con parámetros clínicos y biomarcadores de metabolismo óseo e inflamación.

Nombre del congreso: 32 Congreso Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.

Lugar de celebración: Valladolid. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: póster

Título: Prevalencia de desnutrición de masa magra en bronquiectasias.

Nombre del congreso: 32 Congreso Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.

Lugar de celebración: Valladolid. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: póster

Título: The prevalence of vitamin D and K deficiency is similar in cystic fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis.

Nombre del congreso: 40 European Cystic Fibrosis Society.

Lugar de celebración: Sevilla. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: póster

Título: Interleukin-6 in stable Cystic Fibrosis: an additional indicator of clinical disease activity?

Nombre del congreso: 40 European Cystic Fibrosis Society.

Lugar de celebración: Sevilla. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: póster

2.- PREMIOS

MEJOR COMUNICACIÓN ORAL DE NUTRICIÓN (41 CONGRESO SAEDYN)

Título: Prevalencia de déficit de vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias.

Nombre del congreso: 41 Congreso Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Lugar de celebración: Granada. **Año:** 2017.

Tipo de comunicación: Comunicación oral