



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y Desarrollo

Estudio densidad mineral ósea y factores relacionados en pacientes pediátricos afectados de fibrosis quística

Bone mineral density and related factors in pediatric patients
affected by cystic fibrosis

Autora

Raquel Subirón Ortego

Directores

Jesús Fleta Zaragozano

Ruth García Romero

Facultad Medicina

2018-2019

Título: Estudio densidad mineral ósea y factores relacionados en pacientes pediátricos afectados de fibrosis quística.

Autora: Raquel Subirón Ortego, DNI 73015490N

Líneas de investigación: enfermedades crónicas en pediatría

Centro en el que se realiza el trabajo: Hospital Infantil Miguel Servet

Año académico: 2018-2019

Tutor académico: Dr. Jesús Fleta Zaragozano, DNI 17827908X

Tutora académica: Dra. Ruth García Romero, DNI 25169727E

ÍNDICE

1.	RESUMEN	1
2.	ABREVIATURAS UTILIZADAS	3
3.	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	5
3.1	FIBROSIS QUÍSTICA	5
3.1	MASA ÓSEA	13
3.3	ENFERMEDAD ÓSEA EN FIBROSIS QUÍSTICA	20
4.	OBJETIVOS	27
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	29
6.	RESULTADOS	35
	Limitaciones y fortalezas	54
7.	DISCUSIÓN	55
	Líneas de investigación	58
8.	CONCLUSIONES	59
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
10.	ANEXOS	
	ANEXO1- Escalas y tablas referencia utilizadas	
	- Criterios diagnósticos de osteoporosis o baja densidad mineral ósea en niños y adolescentes.	
	- Diferencias Z-score y T-score DMO. Tablas de referencia para calcular Z-score DMO	
	- Aspergilosis broncopulmonar. Escala Bhalla TC pulmonar	
	- Elastografía hepática	
	- Valores analíticos de referencia	
	ANEXO 2-Documento de información para padres y consentimiento informado.	

1. RESUMEN

Introducción. La supervivencia de los pacientes con fibrosis quística (FQ) ha mejorado, permitiendo la aparición de complicaciones como la enfermedad ósea. Es fundamental su detección y prevención desde la infancia, ya que puede empeorar la calidad de vida.

Objetivos. Estudiar la masa ósea de los pacientes controlados en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Miguel Servet. Realizar un análisis descriptivo de variables de la enfermedad y correlacionarlas con la masa ósea.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico, en el que se incluyen pacientes pediátricos con densitometría ósea lumbar realizada en 2018-2019.

Resultados. Se incluyen 35 pacientes (20 varones) entre 2 y 18 años. Ningún paciente presenta osteoporosis y la media de Z-score de densidad mineral ósea (DMO) a nivel lumbar (L2-L4) para población pediátrica española es de $-0,65 \pm 1,11$. Solo el 14,3% tienen DMO disminuida para la edad ($Z\text{-DMO} < -2DS$).

El 80% tienen una forma clásica de la enfermedad y el 74,3% asocian insuficiencia pancreática exocrina. Se encuentran en riesgo nutricional el 85,7% al presentar percentiles de IMC $< p50$. La espirometría es normal en el 60%. A pesar de recibir suplementación, se encontraron niveles insuficientes de Vitamina D en el 59,4%.

Conclusiones. Los pacientes con FQ pueden presentar disminución de la masa ósea ya desde la infancia. Es fundamental optimizar los factores modificables, para disminuir el riesgo de desarrollar osteoporosis en la edad adulta. La valoración de densidad mineral ósea debe incluirse dentro de los exámenes complementarios de los pacientes pediátricos con FQ.

Palabras clave: Fibrosis Quística, densidad mineral ósea, pediatría

ABSTRACT

Introduction. Cystic fibrosis (CF) has improved its survival, allowing the appearance of complications such as bone disease. This affectation can worsen the quality of life, for this reason it's very important its detection and prevention since childhood.

Objective. Study bone mass of the patients controlled in the Cystic Fibrosis Unit of Miguel Servet Children's Hospital. Perform a descriptive analysis of variables related to the disease and correlate them with bone mass.

Material and methods. Observational, retrospective, descriptive and analytical study, in which pediatric patients with lumbar bone densitometry performed in 2018-2019 are included.

Results. Thirty-five patients (20 men) between 2 and 18 years old are included. No patient presents osteoporosis and the average Z-score of bone mineral density (BMD) at the lumbar level (L2-L4) for the Spanish pediatric population is -0.65 ± 1.11 . Only 14.3% have BMD decreased for age (Z-BMD $< -2DS$).

80% have a classic form of disease and 74.3% associate exocrine pancreatic insufficiency. 85.7% are in nutritional risk because they are below p50 of BMI. Spirometry is normal in 60%. Despite receiving supplementation, insufficient levels of vitamin D were found in 59.4%.

Conclusions. Patients with CF may have a decrease bone mass. It is essential to optimize the modifiable factors, to reduce the risk of developing osteoporosis in adulthood. The assessment of bone mineral density should be included in the complementary examinations of pediatric patients with CF.

Key words: Cystic fibrosis, bone mineral density, pediatrics

2. ABREVIATURAS UTILIZADAS

FQ	Fibrosis quística
CFTR	Proteína reguladora de la conductancia transmembrana
TIR	Tripsina inmunorreactiva
VSG	Velocidad sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC o CVF	Capacidad vital forzada
MMF o FEF25-75%	Flujo meso-espiratorio forzado
TC	Tomografía computarizada
IGF1 - IGF2	Factor de crecimiento insulínico 1 - 2
TGF-β	Factores de crecimiento transformante-beta
RANK y RANKL	Receptor activador del factor nuclear kappa B y su ligando
OPG	Osteoprotegerina
GH	Hormona de crecimiento
PTH	Parathormona
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IMC	Índice de masa corporal
FADEK	Compuesto formado por vitamina A, D, E y K
DXA	Densitometría ósea radiológica de doble energía.
CMO	Contenido mineral óseo
DMO	Densidad mineral ósea
DMOA	Densidad mineral ósea aparente
TBS	Puntaje óseo trabecular
DS	Desviación estándar
USC	Cuantificación por ultrasonidos
QCT	Tomografía computarizada periférica
SIDC	Sociedad Internacional de Densitometría Clínica

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad ósea en la fibrosis quística es una complicación de descubrimiento relativamente reciente debido a la mejora de la supervivencia de la enfermedad. Existen pocos estudios en nuestro medio sobre densidad mineral ósea en niños afectados de FQ, por lo que nos parece de interés valorar a los niños controlados en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Miguel Servet para realizar un abordaje en aquellos casos que sea necesario y adecuar el seguimiento posterior.

3.1 FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen *CFTR* situado en el brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) que funciona como un canal de cloro regulado por AMP cíclico que se expresa en la membrana apical de las células epiteliales. Su alteración ocasiona un espesamiento de las secreciones produciendo una afectación multisistémica (1,2). Es el rasgo genético recesivo limitante para la vida más frecuente en la población caucásica (1).

Epidemiología

Tiene una incidencia de 1 de cada 3500 recién nacidos vivos, aunque la frecuencia varía según la población, siendo más frecuente en caucásicos. En España se estima alrededor de 1 cada 4000-5000 recién nacidos vivos (1,3) y en Aragón concretamente 1 cada 4800 (4). La prevalencia de la enfermedad es de 0,55 por 10000 habitantes en España, siendo más baja que la de otros países del Norte de Europa (5).

Hace relativamente poco tiempo la fibrosis quística era una enfermedad infantil, ya que los fallecimientos se producían precozmente. Según el registro de pacientes de la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos la mediana de supervivencia en el año 2015 era de 41,6 años, según el canadiense de 51,8 años, presentando los hombres una mayor supervivencia (2,6). En el estudio realizado por *Villaverde-Hueso et al.* se analizó la mortalidad atribuible a la fibrosis quística en España entre 1981 y 2016, con una media de edad de supervivencia en todo el periodo de 27,7 años, siendo de 13,7 años hasta 1998 y de 41,1 años en el segundo periodo (5).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad debe sospecharse en caso de enfermedad sino-pulmonar sugestiva (colonización persistente por microorganismo típicos, tos productiva crónica, alteraciones radiográficas, poliposis nasal, acropaquías), alteraciones digestivas características (íleo meconial, obstrucción intestinal distal, prolapso rectal, insuficiencia pancreática exocrina, hepatopatía crónica, fallo de medro, hipoproteinemia, complicaciones secundarias al déficit de vitaminas liposolubles), alcalosis hipoclorémica e hiponatremia o azoospermia obstructiva en varones (1). La malabsorción y la afectación respiratoria son las formas clásicas de presentación en etapa infantil (2).

- El íleo meconial aparece en el 10-20% recién nacidos con FQ y puede producirse intraútero o a los pocos días de vida (1).
- En etapa de lactante suelen aparecer manifestaciones respiratorias persistentes o recurrentes, fallo de medro o esteatorrea.
- En etapa escolar la tos se va haciendo más productiva y tienen mayor riesgo de neumonías de repetición, bronquiectasias y acropaquías. La poliposis nasal puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes y la sinusitis es bastante frecuente.

La relación entre el fenotipo y el genotipo está bien establecida para la insuficiencia pancreática exocrina, pero no para la gravedad de la afectación pulmonar (6,7).

Cribado neonatal

El cribado neonatal sistemático permite realizar un diagnóstico en niños asintomáticos en los que se puede realizar prevención de las complicaciones nutricionales y respiratorias. Ha disminuido la edad al diagnóstico, por ejemplo en Reino Unido es de 2 meses en la actualidad (8). El despistaje neonatal de la enfermedad mediante **tripsina inmunorreactiva** (TIR) en sangre de talón entre el tercer y quinto día de vida, se realiza en Aragón desde 2008 (9). La TIR está falsamente elevada en recién nacidos prematuros menores de 28 semanas, menores de 1500g de peso, en raza negra o en portadores de alguna mutación de FQ y puede ser falsamente normal en pacientes con íleo meconial (1,2). Si existe elevación de TIR se pueden realizar 3 abordajes:

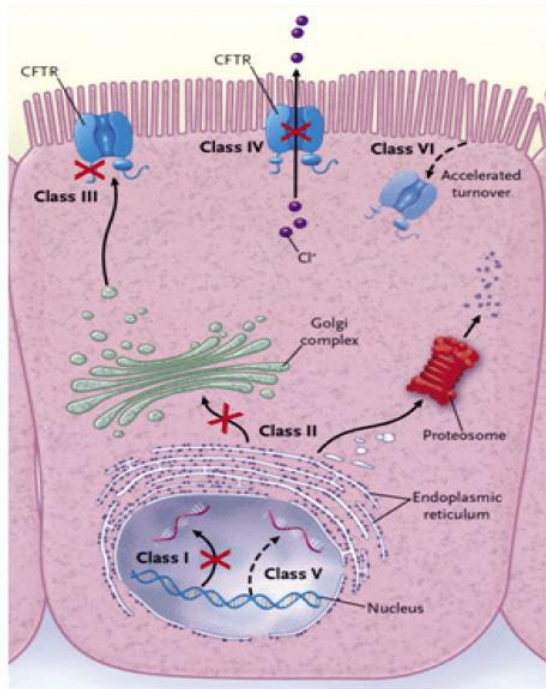
- Repetir determinación de TIR a los 15-40 días y si vuelve a estar alta se realiza prueba del sudor.
- Se realiza estudio genético en primera muestra, si es negativo se realiza nueva determinación de TIR.
- Se realiza estudio genético en la misma muestra y se envía a unidad de fibrosis quística para realizar prueba del sudor.

Este es el método realizado en Aragón desde 2008, tras una determinación de TIR en sangre de talón ≥ 60 ng/ml, se procede a Unidad de referencia de Fibrosis Quística para realización de prueba del sudor (4).

Hay que tener en cuenta que todavía hay una cohorte de pacientes nacidos antes de la instauración del cribado que podrían tener una forma leve de la enfermedad y permanecer sin diagnóstico (8).

En la **prueba del sudor** se puede analizar la conductividad eléctrica y/o la concentración de cloro en sudor. La conductividad tiene un resultado inmediato y orienta acerca de los niveles existentes de cloro en sudor, es normal con cifras por debajo de 95 mmol/l (aunque es mejor confirmar con concentración de cloro si está por encima de 50 mmol/l). La concentración de cloro es la determinación definitiva para el diagnóstico, se considera elevada por encima de 60 mmol/l, pero entre 40 y 59 mmol/l los resultados son dudosos y precisan repetir y completar con otras pruebas. La relación cloro/sodio mayor de uno es otro indicador indirecto de FQ, ya que en individuos sin la enfermedad la concentración de sodio es mayor que la de cloro, al contrario de lo que ocurre en estos pacientes (3). Pueden existir falsos positivos en el déficit de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa, diabetes insípida nefrogénica, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal y puede haber falsos negativos en pacientes con edema de la zona estimulada, hipoproteinemia, desnutridos o que toman esteroides sistémicos (3).

En el **estudio genético** se han descrito alrededor de 2000 polimorfismos genéticos. Se encuentran disponibles para consulta en la Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www.genet.sick-kids.on.ca/app>)(2). Existen 6 clases diferentes de mutaciones que afectan a la función de la proteína (Figura 1). Los pacientes con mutaciones de las clases I-III tienen en promedio menor supervivencia que los que tienen genotipos leves (IV y V). La mutación más prevalente es la delección de un único residuo de fenilalanina en el aminoácido 508 (*F508del*), que corresponde a una mutación de clase II (1,6).



CLASE I	Defecto de síntesis proteína
CLASE II	Defecto de procesamiento intracelular con ubiquitinización y degradación en retículo endoplásmico/ cuerpo de Golgi
CLASE III	Defecto de activación y regulación, no se activa por ATP ni AMPc
CLASE IV	Defecto de conductancia. Reducción del transporte de cloro por CFTR
CLASE V	Defecto de ajuste con reducción de la producción de CFTR
CLASE VI	Menor vida media de la proteína

Figura 1. Clases de mutaciones de CFTR. Fuente: Ruiz de Valbuena M. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral*. 2016; XX (2):119-27.

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y estudios de laboratorio. Los criterios diagnósticos de FQ del consenso de 1998 son los siguientes (1,6,10):

Se sospecha FQ cuando existe al menos una:

- Una o más de las siguientes características fenotípicas:
 - Enfermedad sino-pulmonar crónica
 - Anormalidades gastrointestinales o nutricionales
 - Síndrome de pérdida de sal
 - Azoospermia
- Hermano/a afecto de FQ
- Cribado neonatal positivo

Se confirma la enfermedad con:

- Resultado positivo de la prueba del sudor en al menos 2 ocasiones
- Presencia de 2 mutaciones del *CFTR* causantes de FQ
- Demostración de diferencia de potencial nasal transepitelial anormal

Para diferenciar la forma clásica o típica de la enfermedad de las no clásicas o atípicas se siguen las directrices del Consenso Europeo 2006 (Tabla I) (10).

Tabla I. Diagnóstico forma clásica y atípica de Fibrosis Quística.

FQ clásica o típica	FQ atípica o no clásica
<p>Una o más características fenotípicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad sino-pulmonar crónica • Alteraciones digestivas y nutricionales • Síndromes pierde-sal • Ausencia bilateral de conductos deferentes <p style="text-align: center;">+</p> <p>Cloro en sudor ≥ 60 mmol/l</p>	<p>Una o más características fenotípicas</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Cloro en sudor “dudoso” (30-60 mmol/l) o normal (<30) 2 mutaciones en el gen <i>CFTR</i> identificadas y/o potencial nasal transepitelial alterado</p>
<p>Otras características</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalmente 2 mutaciones identificadas • Suficiencia o insuficiencia pancreática • Evolución clínica variable 	<p>Otras características (6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afectación pulmonar leve • Suficiencia pancreática • Afectación de uno o más órganos

Existe una serie de pacientes con síndrome metabólico CFTR o trastorno relacionado con la proteína CFTR en los que el cribado neonatal es positivo para FQ con elevación de tripsina inmunorreactiva y 1 o 2 copias de una mutación de *CFTR*, pero que no cumplen criterios de FQ (estudio del sudor inicial negativo y asintomáticos). Estos pacientes requieren seguimiento anual, ya que algunos de ellos en la evolución si acaban presentando manifestaciones de FQ leves (1).

Exacerbaciones

A lo largo de la evolución pueden producirse exacerbaciones, no existe una definición claramente establecida, pero en general se considera cuando se produce un cambio clínico reciente asociado generalmente a alteraciones en pruebas complementarias y que precisa antibioterapia adicional (Tabla II) (1,2).

Los criterios de exacerbación en lactantes son mucho más laxos, ya que existe correlación entre la tasa de exacerbaciones respiratorias, el índice de hospitalización en los primeros dos años de vida con una peor función pulmonar, con mayor riesgo de bronquiectasias y un peor estado nutricional a la edad de 5 años (2).

Tabla II. Criterios de exacerbación respiratoria.

Criterios Clínicos	Criterios radiológicos, espirométricos o analíticos
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en intensidad y características de la tos. • Cambio en esputo (aumento de volumen, purulencia y/o consistencia). • Aumento o aparición de disnea. Disminución de la tolerancia al ejercicio. • Disminución del apetito y pérdida de peso • Fiebre >38°C en más de una ocasión en la semana previa. • Incremento de la frecuencia respiratoria basal. • Modificaciones en la auscultación bilateral. • La aparición de hemoptisis siempre indica exacerbación en la infancia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de nuevos infiltrados pulmonares o aumento del atrapamiento aéreo. • Aumento de VSG o PCR. • Alteración de la gasometría arterial (hipoxemia con o sin hipercapnia). • Valoración de microorganismos en el esputo. • Disminución de al menos un 10% en el FEV1 respecto a valores basales de los últimos 3 meses.

Las exacerbaciones se pueden clasificar en leves, moderadas o graves según la afectación del estado general, la limitación de las actividades habituales, la alteración de las pruebas de función pulmonar y las alteraciones gasométricas.

Se encuentran en estudio marcadores como la calprotectina fecal que podría anteceder a la clínica en una exacerbación, mejorando el diagnóstico precoz (2).

Tratamiento

En estos niños y adolescentes deben asegurarse las recomendaciones generales válidas para el resto de población infantil: dieta variada y saludable, realización de actividad física frecuente y evitar el consumo de tóxicos.

El tratamiento de la enfermedad se basa en varios pilares para intentar mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

- **Conseguir una nutrición óptima.**

El objetivo de índice masa corporal (IMC) en niños está entre p50 y p85, considerando que los que se encuentran entre p10 y 50 están en riesgo nutricional y <p10 necesitan rehabilitación nutricional (7).

El diagnóstico precoz de la insuficiencia pancreática exocrina y su suplementación con enzimas pancreáticas exógenas es fundamental para controlar la malabsorción. Se recomienda, además, la suplementación de vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados de tipo omega-3 y omega-6 requieren aporte exógeno. Los omega-3 tienen efectos antiinflamatorios y si existe déficit o proporciones inadecuadas en estos pacientes se correlaciona con disminución del crecimiento y empeoramiento de la función pulmonar, por lo que puede ser beneficiosa la suplementación (7).

La afectación hepática y la diabetes relacionada con la FQ también afectan de forma negativa a la nutrición, precisando tratamiento específico.

- **Mejorar el aclaramiento mucociliar.**

Existen diferentes opciones que suelen utilizarse en aisladas o en combinación, como son la fisioterapia respiratoria, tratamientos broncodilatadores, suero salino hipertónico y mucolíticos.

- **Disminuir la inflamación.**

Pueden utilizarse corticoides, aunque no se recomienda su uso crónico y solo presenta clara indicación en aspergilosis broncopulmonar alérgica, broncoespasmo intratable o enfermedad grave de vía aérea pequeña.

El ibuprofeno podría emplearse en pacientes mayores de 6 años con buena función pulmonar, aunque no de forma crónica por sus efectos adversos.

La utilización de macrólidos como la azitromicina en periodos prolongados en pautas generalmente de 3 días a la semana es una opción terapéutica frecuente.

- **Tratar precozmente y de forma intensiva las colonizaciones e infecciones respiratorias.**

La indicación de antibioterapia es menos restrictiva que en pacientes sanos y suelen utilizarse pautas más largas. El aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* requiere de tratamiento desde el primer aislamiento, ya que una colonización crónica por este microorganismo se relaciona con mayor morbi-mortalidad (6).

Recientemente han aparecido terapias que pretenden restaurar la función del CFTR, las moléculas dirigidas a corregir mutaciones clase I, II y VI se denominan “correctoras” y las que pretenden mejorar su función (clase III, IV y V) o “potenciadoras” (6).

- Ivacaftor (Kalydeco®) está aprobado en mayores de 2 años en España para los pacientes con mutación G551D y para el resto de clase III. Permite mejorar estado nutricional y función pulmonar en estos pacientes (7,11).

- Orkambi© incluye la combinación de Lumacaftor (corrector) e Ivacaftor (potenciador) y ha demostrado ser eficaz en pacientes con clase II, está aprobado en homocigotos *F508del* mayores de 12 años (6).

Seguimiento

Las visitas médicas de estos pacientes son periódicas y frecuentes, habitualmente cada 1-3 meses, según las manifestaciones de la enfermedad. En cada una de ellas se valora la **situación clínica** (síntomas, exacerbaciones, alimentación), **tratamiento y adhesión** al mismo, **antropometría**, pruebas microbiológicas y de función pulmonar. Las pruebas analíticas y de imagen se realizan con una periodicidad establecida.

Se recogen **muestras microbiológicas** de esputo en niños mayores o mediante frotis faríngeo en los que no se consigue expectoración. Se considera colonización crónica la detección en periodo de 6 meses de al menos 3 cultivos positivos separados al menos un mes. Las colonizaciones de estos pacientes van cambiando conforme avanza la enfermedad, en las primeras etapas predominan las infecciones víricas, o *Mycoplasma pneumoniae*, posteriormente *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y a edades más avanzadas aumenta la colonización de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* entre otras (6).

La prueba de función pulmonar fundamental es la **espirometría** forzada. Se realiza en pacientes mayores de 6 años, aunque se intenta adelantar en niños colaboradores. El patrón en la espirometría forzada suele ser obstructivo con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y de la relación FEV1/FVC, aunque inicialmente puede ser normal o con disminución únicamente de los mesoflujos. En fases avanzadas puede existir un patrón mixto obstructivo y restrictivo con atrapamiento aéreo (6).

Se realiza una **analítica sanguínea** anual que incluye hemograma, bioquímica con metabolismo fosfo-calcico, hierro, vitaminas liposolubles (A, D, E) y hemostasia (valorar vitamina K por medio de actividad de protrombina). Si el paciente presenta insuficiencia pancreática se analiza la pérdida de grasa en heces en muestra de 72 horas junto encuesta dietética para calcular el coeficiente de absorción grasa y realizar ajuste enzimático.

Como **pruebas de imagen** se efectúa ecografía anual, edad ósea y radiografía de tórax cada 1-2 años y TC pulmonar cada 2-4 años. Existen distintas escalas para cuantificar los cambios presentes en la radiografía de tórax (escala Bransfield y Crispin-Norman) o en el TC pulmonar (escala Bhalla) (6). Esta última escala se incluye en Anexo 1.

3.1 MASA ÓSEA

Tejido óseo

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado compuesto por matriz orgánica (30-35%), matriz inorgánica (65-70%) y componente celular (2%) este último compuesto por osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

La matriz orgánica está formada en un 95% por fibras colágeno tipo I, el restante 5% por una sustancia fundamental de líquido extracelular y proteínas óseas no colágenas sintetizadas por los osteoblastos. Entre estas proteínas se encuentran: fosfatasa alcalina, osteopontina, sialoproteína, fibronectina y osteonectina (se encargan de facilitar el anclaje de las células en la matriz osteoide), proteoglicanos, proteínas con ácido gamma-carboxiglutámico como la osteocalcina (estimula la mineralización de la matriz orgánica y facilita la adhesión de las células óseas) y factores de crecimiento. Entre los factores de crecimiento se encuentran: factor de crecimiento insulínico 1 y 2 (IGF1 e IGF2) que estimulan la síntesis de colágeno tipo I y participan en la interacción de los osteoblastos con osteoclastos, factores de crecimiento transformante-beta 1 (TGF- β 1), factor estimulante de colonias de macrófagos, el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). La matriz inorgánica está integrada por sales calcio y fosfato (12).

El hueso es un tejido metabólicamente muy activo, sometido a un proceso constante de formación y resorción. Los osteoblastos y osteocitos son responsables de la síntesis de matriz ósea, de producir factores de regulación ósea local y expresar receptores para la parathormona, vitamina D y estrógenos, además, se encargan de regular a los osteoclastos a través de citocinas y factores de crecimiento. Los osteoclastos se encargan de la resorción ósea y se activan a través de la vía metabólica RANKL y del factor estimulador de colonias de macrófagos (12).

En el esqueleto a nivel macroscópico se puede distinguir dos formas de hueso, el hueso cortical que es más compacto y resistente localizado en la periferia del hueso y el trabecular menos compacto y metabólicamente más activo que representa el 20% del total de masa ósea pero que justifica el 80% de los cambios metabólicos (13-15).

Masa ósea. Factores reguladores

El crecimiento y la mineralización ósea se inicia en la vida fetal y continúa en ascenso alcanzando el pico máximo en la segunda década de la vida (40% durante la pubertad) (12,16). Este pico varía en las distintas regiones esqueléticas, alcanzándose por ejemplo a los 20 años a nivel lumbar y aproximadamente 10 años después en el hueso cortical. Posteriormente se mantiene constante hasta los 50-60 años en los que comienza a declinar progresivamente.

Los primeros años de vida y durante el desarrollo puberal son los periodos de máximo crecimiento en longitud del esqueleto y de máximo incremento en la densidad mineral ósea, por lo que cualquier factor que interfiera en este proceso va a producir una disminución en el pico de masa ósea y una predisposición al desarrollo de osteoporosis en el adulto (12,17-19).

El término masa ósea se define como la cantidad total de tejido óseo del organismo. Entre los factores reguladores de la misma se encuentran factores genéticos (explican hasta 60-80% de la variabilidad de masa ósea en la población (19), el ejercicio y actividad física, factores hormonales como la parathormona (PTH), la hormona de crecimiento (GH) a través de la IGF1, los esteroides gonadales, las hormonas tiroideas y factores nutricionales sobre todo los referentes con el consumo de calcio, fosforo y vitamina D (18,20,21).

A nivel molecular, el receptor transmembrana RANK se encuentra en la superficie de los osteoclastos, estimulando su formación, maduración y activación. Su ligando (RANKL) es sintetizado por los osteoblastos, es activador y favorece la resorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) también se sintetiza por los osteoblastos y es un receptor soluble de RANKL. OPG impide la unión de RANK-RANKL inhibiendo la resorción ósea. Los factores que interactúan con esta vía pueden promover la resorción ósea estimulando la secreción de RANKL (1-25 hidroxivitamina D₃, TNF α , IL1, IL6) o inhibiendo la secreción de OPG (PTH, corticosteroides), o bien, inhibiendo la resorción ósea estimulando la secreción de OPG (TGF- β , estrógenos) (Figura 2) (22). El conocimiento de esta vía ha permitido la creación de fármacos como el Denosumab que es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, produciendo disminución de la resorción ósea.

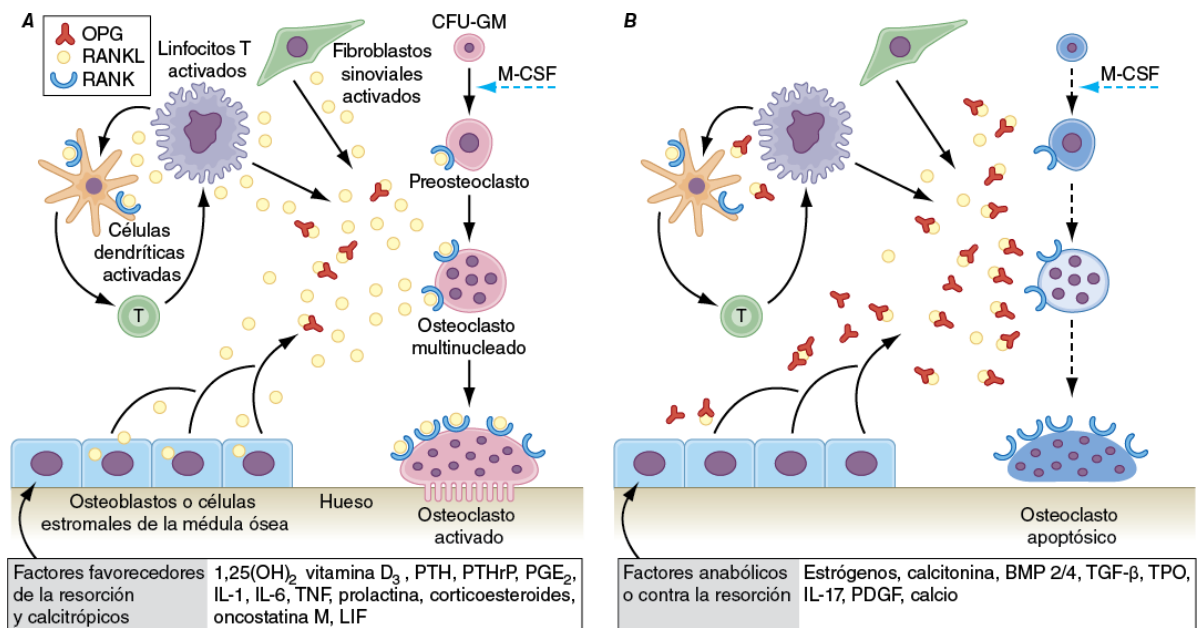


Figura 2. Sistema RANK/RANKL/OPG y factores reguladores. Fuente: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison Principios de Medicina Interna, 18ª edición: www.harrisonmedicina.com.

Fragilidad ósea

La situación clínica de riesgo aumentado de sufrir fracturas se acuña bajo el término fragilidad ósea. Su incidencia y prevalencia exacta se desconocen debido a la dificultad para establecer una definición objetiva unificada, aun así, se considera que está en aumento al incrementarse las situaciones potencialmente causantes: aumento de supervivencia de enfermedades crónicas, tratamientos prolongados con corticoides y otros fármacos. La clínica dependiente de la fragilidad ósea consiste en fracturas ante mínimos traumatismos, dolor óseo, impotencia funcional y deformidad (23).

La causa más frecuente de fragilidad ósea es la disminución de la masa ósea, aunque infrecuente existen enfermedades en las que se produce fragilidad ósea que presentan aumento de masa ósea. Las formas con disminución de masa ósea pueden ser primarias que se producen por anomalías intrínsecas al hueso o secundarias como consecuencia de otra patología o de su tratamiento. Entre las entidades secundarias con disminución de la densidad mineral ósea difusa se encuentra la FQ (23).

En los niños en los que esté indicado se realizará densitometría y pruebas analíticas. Se recomienda estudio si existen factores de riesgo (tratamiento corticoideo crónico, hipogonadismo, desnutrición, FQ) o antecedentes de fracturas injustificadas (excluyendo en el computo las producidas por traumatismos de alta energía y las producidas por estrés) siendo sugestivas los aplastamientos vertebrales a cualquier edad, 2 o más fracturas de huesos largos antes de los 10 años o 3 antes de los 19 años.

Valoración masa ósea y metabolismo del hueso

Existen 3 métodos no invasivos para valorar la masa ósea: la densitometría radiológica de doble energía (DXA), la cuantificación por ultrasonidos y la tomografía computarizada periférica (19).

La DXA es el método más aceptado para evaluar la masa ósea y gold standard en pediatría. Permite valorar el contenido mineral óseo de una manera barata y no cruenta (23). Tiene un alto índice de reproductibilidad (99%), un escaso error de precisión (1%), precisa poco tiempo para su realización (3-5 minutos) y utiliza una mínima dosis de radiación siendo siempre menor de 0,2 Sv (0,02% de límite anual establecido para la población, lo que equivale a una décima parte de la radiación que produce una radiografía de tórax) (23,24). Existen densitómetros con escáneres de “haz de lápiz” o con “haz amplio o abanico”. Los últimos son más modernos y precisan menor tiempo de exploración y algunos permiten la obtención de imágenes de columna lateral mejorando el análisis de las dimensiones vertebrales y el diagnóstico de fractura vertebral (13).

La DXA puede realizarse en diferentes localizaciones. Debería medirse a nivel lumbar o de cuerpo entero en menores de 20 años y a nivel lumbar y cadera en mayores de esa edad. La cadera no es fiable para medición en niños en crecimiento ya que existen núcleos de osificación que dificultan la interpretación (25). La localización más frecuente de medición es la columna vertebral lumbar, en proyección postero-anterior. Suele utilizarse L1-L4 a nivel internacional, sin embargo para población infantil española existen valores de referencia para L2-L4 (23). Esta ubicación valora fundamentalmente hueso trabecular, que es más sensible a los cambios metabólicos y hormonales. La forma de valorar el hueso cortical (80% del esqueleto) se realiza mediante DXA de cuerpo entero excluyendo la cabeza, esta medición permite calcular el porcentaje de grasa corporal y masa magra. La exclusión del cráneo se debe a que comprende una porción relativamente grande del esqueleto que está poco influenciada por factores de actividad, nutricionales o ambientales, que pueden afectar a la DMO (19). El antebrazo distal es otro lugar de exploración potencial en niños en los que no se puede realizar en localizaciones anteriores debido a obesidad (más de 135 kg) o a la presencia de implantes metálicos (19).

El informe densitométrico recoge los siguientes parámetros:

- Contenido mineral óseo total (CMO) medido en gramos. Depende de la longitud, el ancho y la densidad del hueso (19).
- Área proyectada por el sector óseo que se pretende medir en cm².

- Densidad mineral ósea (DMO), es la cantidad de mineral en el área proyectada del hueso (g/cm^2). Se obtiene al dividir CMO/área. Se expresa en gramos de hidroxiapatita/ cm^2 (23). No se trata de una densidad verdadera, ya que es un parámetro bidimensional que evalúa el área de la sección transversal de la zona de exploración y no el volumen óseo (desconocemos la profundidad del hueso para calcularlo). La DMO se incrementa con la edad y los valores de referencia por tanto van cambiando. La DMO debe expresarse en términos de Z-score DMO, que representa el número de desviaciones estándar (DS) por encima o por debajo de la DMO media para la misma edad, sexo y grupo étnico. El T-score es el número de DS de la DMO observada en comparación con la de la población joven del mismo sexo, carece de significado y no debe utilizarse en niños, ya que su hueso está en crecimiento (Anexo 1) (12,13,18,19). Lo ideal es comparar con resultados previos (media y DS) obtenidos en población similar a la que se estudia, existen trabajos realizados en España por *Yeste et al.* (26) y otro por *Díaz Curiel et al.* (27) para DMO L2-L4 con diferentes equipos de densitometría. La valoración de la masa ósea sólo por DMO, infraestima en niños con talla baja.
- Densidad mineral ósea aparente (DMOA). Se define como la masa de tejido mineralizado por el total de volumen de tejido (g/cm^3), y no se correlaciona con la altura. *Carter et al.*, trataron de estimar el volumen vertebral a partir del área ósea de proyección, se ha estimado como el área proyectada^{1,5}. La DMOA se calcula dividiendo CMO por esta estimación de volumen (28). En la actualidad, no es posible realizar un diagnóstico de baja densidad mineral ósea según el valor del Z-score de DMOA por falta de estudios a este respecto, pero este parámetro es muy útil en la práctica clínica para saber cuánto se disocia la DMOA del paciente de la DMOA promedio de su edad, sexo y etnia (19).
- Puntaje óseo trabecular (TBS). Es un parámetro de textura obtenido a partir de las variaciones del nivel de gris en las imágenes de la columna lumbar. No es una medida directa de la microarquitectura ósea, sino un predictor independiente de osteoporosis. Hay pocos estudios y el mayor conocimiento se ha obtenido en adultos, pero se cree que podrá extenderse a su utilización a la infancia (19).

No existe acuerdo sobre los modelos de ajuste de la DMO por factores como tamaño óseo, desarrollo puberal, madurez esquelética o composición corporal (15,29). En las mediciones en columna lumbar el ajuste parece que debería realizarse según DMOA y en las mediciones de cuerpo entero sin cabeza se debería ajustar al Z-score de talla (29,30).

Una segunda estrategia en las mediciones de cuerpo entero se basa en el reconocimiento de que la disminución de CMO en todo el cuerpo puede ser consecuencia de una baja estatura, huesos pequeños o una disminución de la densidad volumétrica. *Molgaard et al.* propusieron tres preguntas para interpretar la disminución de la CMO de cuerpo entero para la edad (28): ¿es la altura del niño apropiada a la edad? (huesos cortos), ¿es el tamaño óseo (área ósea) apropiada a la talla? (huesos estrechos) y ¿son los huesos "ligeros" (CMO disminuido para el área)?

A la hora de interpretar también será importante tener en cuenta que en aquellos niños con edad ósea retrasada es preferible comparar con los valores de referencia para su edad ósea y no cronológica (21).

Dada la complejidad que existe en la valoración de las variaciones producidas por el crecimiento normal, respecto a los cambios secundarios a la enfermedad o a tratamientos, debe minimizarse la variabilidad utilizando siempre la misma localización de valoración y en los mismos equipos (19). Si se realizan en diferentes equipos se han creado ecuaciones de conversión de CMO y DMO entre ellos, ya que cada una presenta sus propios valores de referencia (13).

La cuantificación por ultrasonidos (USC). Evalúa la velocidad de transmisión del sonido y el ancho de banda de atenuación. Generalmente se realiza en el calcáneo, porción medial de tibia, radio distal o falanges de extremidades superiores. Es una forma no invasiva y que no irradia, pero su correlación con variables relacionadas con el crecimiento es modesta en comparación con DXA, probablemente debido a una mayor variabilidad interpoblacional y una peor precisión. Se podría utilizar en alguna ocasión en el seguimiento (19).

La tomografía cuantitativa computarizada periférica (QCT) emite mayor irradiación, pero mide la densidad volumétrica (g/cm^3) y puede discriminar exactamente la densidad mineral ósea cortical y trabecular del hueso. Como limitaciones es menos útil en huesos infantiles ya que no permite valoración cuando la cortical es menor de 2 mm y no existen estándares según localización(19). En la actualidad, se encuentra en desarrollo la resonancia magnética cuantitativa.

La radiografía convencional se utiliza como evaluación morfológica de las fracturas y no como evaluación rutinaria de masa ósea, ya que sólo objetiva una pérdida ósea superior a un 35% (15,19).

En cuanto a valores analíticos sería conveniente analizar metabolismo fosfo-cálcico. Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo también son de interés, para el seguimiento y no tanto para el diagnóstico ya que tienen gran variabilidad interpersonal y variaciones circadianas. En la edad pediátrica no son fáciles de interpretar porque pueden reflejar variaciones de un crecimiento normal y no existe para la gran mayoría rangos de normalidad (17). Los marcadores de neoformación son la osteocalcina, la fosfatasa alcalina y los propéptidos del colágeno y los de resorción son la fosfatasa ácida tartratorresistente, hidroxiprolina, piridinolina, telopéptido carboxiterminal y aminoterminal (12,18).

Osteoporosis

Osteopenia y osteoporosis son dos términos que definen la pérdida de masa ósea en grados diferentes. Osteoporosis es el trastorno metabólico que produce disminución de la masa ósea y deterioro de la microestructura, con aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas (12). La OMS estableció sus criterios en adultos en función de T-score DMO (18): osteopenia entre -1 y - 2,5 DS y osteoporosis si menor de -2,5 DS. En niños según el posicionamiento oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (SIDC) de 2013 no existe el término osteopenia y la definición de osteoporosis requiere criterios clínicos de historia de fracturas para su diagnóstico e indicar tratamiento, y no se basa solo en un resultado densitométrico (19,21,23,30). Para diagnosticar osteoporosis en edad pediátrica (23,30):

- En ausencia de enfermedad local o trauma de alta energía, un paciente presenta un Z-score DMO ≤ -2 DS y una historia clínicamente significativa de fracturas:
 - Dos o más fracturas de huesos largos antes de los 10 años.
 - Tres o más fracturas de huesos largos hasta los 19 años.
- En ausencia de enfermedad local o trauma de alta energía, un paciente presenta 1 o más fracturas vertebrales por compresión, independientemente del valor de Z-score DMO.

En pediatría la DXA todavía no tienen capacidad de predecir el riesgo de fractura y se deberían utilizar los siguientes términos para hablar de DMO (18,31):

- DMO baja o disminuida para edad cronológica: Z-score igual o inferior a -2.
- DMO normal (Z-score entre -2 y +2) o DMO alta (Z-score $>+2$).

3.3 ENFERMEDAD ÓSEA EN FIBROSIS QUÍSTICA

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con FQ, favorece la aparición de complicaciones como la diabetes mellitus y la enfermedad ósea, previamente desconocidas.

La enfermedad ósea se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea con aumento del riesgo de fracturas, sobre todo a nivel vertebral y costal (11,22,31). Las fracturas osteoporóticas y la cifosis que puede aparecer pueden comprometer la función pulmonar y ocasionar dolor que reduzca la actividad, incrementando el problema (32). Puede incluso afectar a la realización de fisioterapia respiratoria y ser considerada una contraindicación relativa al trasplante pulmonar (33). Cada vez existen más información de que esta enfermedad comienza a desarrollarse en la infancia (12).

La asociación de baja densidad ósea con la fibrosis quística fue inicialmente descrita en 1979, y desde entonces los estudios han ido en aumento progresivamente (34). La alteración ósea es multifactorial (Tabla III) (25,35).

Tabla III. Etiología de alteración ósea en FQ.

Causas de alteración ósea en pacientes con fibrosis quística (12,35)
<ul style="list-style-type: none">- Baja actividad física- Malnutrición- Malabsorción asociada a insuficiencia pancreática y enfermedad hepatobiliar- Tratamiento corticoideo crónico e inmunosupresor en trasplantados- Inflamación sistémica con aumento de citoquinas proinflamatorias (32)- Alteración metabolismo glucosa (20,30)- Hipogonadismo secundario, retraso puberal (7,20)- Exacerbaciones respiratorias frecuentes e infección pulmonar crónica (30)- Efectos directos de malfuncionamiento CFTR

La **actividad física** es beneficiosa en la FQ, produce una disminución más lenta de la función pulmonar, mejora la eliminación de mucosidad, la calidad de vida y los resultados nutricionales, contribuyendo a una disminución en el número de exacerbaciones y hospitalizaciones. A nivel del metabolismo óseo regula la síntesis del componente orgánico de la matriz ósea, el depósito de sales minerales y la orientación espacial de la arquitectura ósea, mejorando la masa ósea. Los niños y adolescentes con niveles mayores de actividad física tienen mejor DMO que aquellos que tienen una vida sedentaria, por lo que se debe fomentar en estos pacientes (12).

El **estado nutricional** junto con el ejercicio son determinantes mayores de la masa ósea en niños y adolescentes y cuya alteración producirá fracaso de adquisición ósea trabecular y cortical (32). Un indicador de nutrición adecuada en niños con fibrosis quística es el IMC, el objetivo a diferencia de en otras poblaciones es que se encuentre entre el percentil 50 y 85 (7,12).

Un alto porcentaje de pacientes presenta **insuficiencia pancreática exocrina**, lo que ocasiona una disminución en la absorción de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles, que puede ocasionar malnutrición. Por ello es necesario la suplementación con enzimas pancreáticas exocrinas en los pacientes que lo precisen. Las enzimas pancreáticas no siempre solucionan el problema de absorción de vitaminas liposolubles, ya que la existencia de un pH duodenal ácido por deficiente secreción de bicarbonato pancreático puede provocar precipitación de ácidos biliares, aumentando la pérdida fecal de los mismos. Así mismo, la existencia de una capa de mucosidad recubriendo las microvellosidades también podría contribuir a dificultar la absorción (36). La menor absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina D y K que presentan estos pacientes interfiere en la neoformación ósea (7,22,30,35). El déficit de vitamina D y calcio aumenta el recambio óseo mediante la estimulación de la PTH. El aumento de PTH estimula la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea posterior, con el objetivo de restablecer el calcio circulante normal (34). Deben mantenerse niveles mayores de 30 ng/ml para suprimir el efecto de la PTH, pero se han descrito niveles insuficientes de vitamina D en hasta el 5-10% de los pacientes con FQ. La vitamina K es un cofactor esencial en la γ -carboxilación de la osteocalcina, que es la principal proteína no colágena del hueso y vital para la formación del mismo, razón entre las cuales es una vitamina a suplementar en estos pacientes (25). La enfermedad ósea se produce también en pacientes con suficiencia pancreática, por lo que existen otros factores involucrados (7).

El **tratamiento corticoideo crónico** que pueden recibir estos pacientes en las exacerbaciones, afecta inhibiendo la formación ósea. Reduce la absorción de calcio intestinal, aumenta la excreción urinaria y además aumenta la resorción ósea a través de un aumento de RANKL y una disminución de OPG (34). Estas alteraciones se inician cuando el consumo es mayor de 90 días al año, produciéndose pérdida de contenido óseo desde los primeros seis meses de terapia (12,20). Los corticoides también afectan a la musculatura, al eje IGF-1 y a los niveles de gonadotropinas (19).

El **estado de inflamación crónica** induce la osteoclastogénesis y la resorción ósea a través del RANKL, IL-1 e IL-6, inhibiendo la diferenciación de osteoblastos y afectando a la formación de colágeno, produciendo pérdida ósea (34). En los periodos de infección pulmonar, se produce sinergismo entre el lipopolisacárido bacteriano, la PGE2 y la IL-1, ocasionando a nivel local aumento de la resorción ósea (36).

La **insulina** estimula la proliferación de osteoblastos, su función y el crecimiento de hueso endocondral, por lo que su **déficit** supone un factor de riesgo de afectación ósea. En el estudio de *Rana et al.* se compararon pacientes con FQ con y sin diabetes encontrando menor DMO entre los diabéticos (34).

Se ha visto que los pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del* tienen densidad ósea menor que otros con otras mutaciones genéticas (32,37). La deficiencia de **CFTR** o su disfunción perjudica la actividad de osteoblastos e indirectamente promueve la formación de osteoclastos y la resorción (34). La proteína CFTR se expresa en el citoplasma de los osteoblastos humanos, al contrario de lo que ocurre con las células epiteliales en las que se expresa en el polo apical celular (22). En estudios experimentales en ratas, se encuentran valores de osteopenia graves en ratas en las que se ha invalidado CFTR y se ve una alteración de la vía RANK/RANKL/OPG, con disminución de expresión OPG, sin diferencias en la expresión del RANKL (34). Además, asociaban retraso puberal y un déficit de IGF-1 (31). Se postula que se produce una reducción de la actividad osteoblástica debido a la disminución de la expresión y producción de OPG y COX-2/PGE2 (25).

La suma de estos factores desciende la diferenciación osteoblástica y la formación ósea y aumenta la actividad osteoclástica, siendo este hecho característico de la enfermedad ósea en fibrosis quística. Existen estudios recogidos en revisión de *Madruaga et al.* que muestran concentraciones de OPG bajas, aumento de PGE2 y RANKL en relación con niños sin FQ, este hecho explica la desviación del sistema hacia la resorción ósea (12).

La edad, la gravedad de la enfermedad pulmonar y el estado nutricional se han encontrado fuertemente asociados con las alteraciones densitométricas (7,37). El Z-score de IMC, el porcentaje total de grasa y la función pulmonar (FEV1 y FEVC) estaba asociados de forma independiente con la DMO total y en columna lumbar (22,30,37). Los niveles de vitamina D, número exacerbaciones y frecuencia en la toma de antibióticos también se han visto asociados (20,22).

Putman et al. realizaron un estudio transversal que comparaba la DMO medida por DXA en adultos con FQ evaluados entre 1995 y 1999 con pacientes con raza, edad y sexo similar evaluados entre 2011 y 2013. Se concluye del estudio que, aunque la función pulmonar, niveles de vitamina D son mejores en los pacientes actuales, no existen diferencias en cuanto a DMO, por lo que parecen existir otros factores involucrados (38).

Los estudios longitudinales en FQ han demostrado adquisición subóptima de masa ósea en niños y adolescentes, y pérdida prematura en adultos jóvenes, con un incremento de prevalencia de fracturas y cifosis, que se producen aproximadamente tres décadas antes que en población general (12).

El estudio de *Sands et al.* encontró DMO normal en el 51% de los niños, moderadamente baja en 32% y baja (Z-score ≤ -2) en el 17% de los niños, estos resultados se apoyan en otros estudios similares con entre un 9-27% de niños con DMO baja (37), aunque otros estudios demuestran mineralización normal en la mayoría de los pacientes pediátricos al ajustar por tamaño corporal (20,22,30). En estudio español realizado por *Tormo et al.* en 2003 en 45 pacientes afectados de FQ entre 2 y 20 años, la media de Z-score L2-L4 era de -1,1 (36).

La prevalencia de fractura vertebral en adultos con FQ se ha encontrado hasta en el 30% (14-30%), en niños es muy infrecuente, pero se encuentra aumentada con respecto a controles sanos (20,30). Un metaanálisis realizado por *Paccou et al.* en 2009 en adultos mostró que la prevalencia media de osteoporosis era del 24% (entre el 9-59% según los estudios), 38% de osteopenia, 14% de fracturas vertebrales y 19,7% de fracturas no vertebrales (7,22,31,37-39).

En niños hay estudios como ya se ha comentado que muestran DMO normal con una prevalencia de fracturas similar a la población general (40), mientras que otros trabajos muestran déficit de DMO en menores de 6 años que se encuentran con buena situación respiratoria y nutricional (31). La prevalencia de la desmineralización ósea menor que la media (Z-score -1 y -2) varía entre el 38% y el 47% y la baja para la edad (≤ -2) entre el 20% y el 34%. Esta heterogeneidad es debida a la dificultad de interpretación de valores densitométricos en niños.

La DMO puede ser más baja en niños con FQ ya que asocian más frecuentemente talla baja y retraso puberal. (24). Es mejor ajustar resultados a edad ósea que a edad cronológica y a volumen óseo, aunque todavía no existen tablas estandarizadas (20,31,34). Un estudio de *Kelly et al.* mostraba los efectos de escaso crecimiento y retraso de maduración en los resultados de DXA, los niños con FQ presentaban niveles DMO más bajos lumbares y en valoración de cuerpo entero comparado con controles sanos, pero cuando se ajustaban por Z-score de talla los valores totales de déficit se atenuaban y no existían a nivel lumbar (30).

El retraso puberal puede ser una causa de DMO volumétrica disminuida ya que las hormonas sexuales aumentan el tamaño del esqueleto (24).

Recomendaciones manejo y tratamiento enfermedad ósea en niños con FQ

La guía Europea de Fibrosis Quística recomienda realizar densitometría desde los 8-10 años (30) y la Americana desde los 6 años si el IMC < p10, FEV1 < 50% predicho, toman > 5 mg/día de corticoides durante más de 90 días al año, tienen pubertad retrasada o historia de fracturas (12). En general, aunque no existan factores de riesgo los pacientes deben tener una evaluación al menos antes de los 18 años (7,20). Si reciben tratamiento corticoideo de mantenimiento, la ISDC recomienda la realización de DXA al inicio, y en caso de mineralización subóptima, después de uno o dos años según afectación

En los pacientes con FQ hay que realizar las mismas recomendaciones que en población general (Tabla IV) con algunas especificaciones. En aquellos pacientes que no consigan un IMC adecuado o mantengan crecimiento desproporcional a su potencial genético requerirán asesoramiento intensivo nutricional, asegurando aportes energético-proteicos, de oligoelementos (sobre todo calcio, fósforo y magnesio) y vitaminas adecuados. Las dietas muy hiperproteicas están relacionadas con una pérdida renal de calcio e incremento de la resorción ósea por lo que se desaconsejan en estos pacientes (12).

Tabla IV. Recomendaciones prevención osteoporosis en población general pediátrica.

Recomendaciones para la prevención de osteoporosis en población general de niños y adolescentes (17)
<ul style="list-style-type: none">• Alimentación variada y equilibrada. Mantenimiento de un peso y altura normal para su edad. No abusar de dietas hiperproteicas, ni con exceso de fibra ni bebidas carbonatadas.• Ingesta de calcio adecuada<ul style="list-style-type: none">○ 800-1200 mg/día en niños y 1200-1500 mg/día en adolescentes• Consumo de 400 UI diarias de vitamina D• Asegurar una adecuada exposición solar• Actividad física.• Evitar el consumo de alcohol y/o tabaco. Reducir ingesta de cafeína.

Se recomienda determinación anual de calcio, fosforo, PTH, 25 hidroxivitamina D (preferiblemente al final de invierno o después de cambios de tratamiento) (7). Los niveles objetivo de vitamina D se encuentran por encima de 30 ng/ml (7,20). En pacientes con malabsorción pueden necesitar hasta 2 o 3 veces las dosis habituales de vitamina D según recomendaciones para su edad (20). Las guías Europeas recomiendan suplementar también vitamina K en todos los pacientes con insuficiencia pancreática, además de su importancia en la coagulación por su utilidad en el metabolismo óseo (25). Las dosis de vitaminas liposolubles adecuadas van variando con la edad en estos pacientes (Tabla V).

Una vez detectada osteoporosis y/o densidad mineral ósea baja para la edad (Z-score DMO \leq -2DS) y ya cuando es menor que la media (Z-score \leq -1), lo principal es optimizar los hábitos que mejoran la adquisición de masa ósea anteriormente descritos. Disminuir la dosis de corticoides si es posible en estos pacientes, asegurar los aportes nutricionales adecuados y la realización de ejercicio físico sobre todo aquel que se realiza contra gravedad. Después se optimizarán los niveles de vitamina D y calcio si presentan alteración.

Según los resultados obtenidos en DXA el seguimiento será más o menos frecuente. Si Z-score DMO está por encima de -1 será cada 5 años, entre -1 y -2 cada 2 años y si \leq -2 o si el niño ha tenido fracturas con traumatismo de bajo impacto, anual hasta que se normalice (7,30).

En cuanto a la terapia farmacológica en general no tiene resultados muy satisfactorios, por lo que continúa siendo fundamental la prevención. No hay ningún fármaco autorizado en pediatría para la osteoporosis.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos que se encargan de disminuir la resorción ósea directa o indirectamente al inhibir el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos. Pueden además producir una absorción deficiente de calcio y vitamina D. Se recomiendan en adultos con FQ que han tenido fracturas si el Z-score en columna lumbar o cuello femoral es ≤ -2 DS o existe evidencia de una pérdida de masa ósea de más de un 4% anual a pesar de la instauración de medidas generales. En pediatría podría ser una alternativa en niños con historia de fracturas y en espera de trasplante o niños con DMO baja que continúan perdiendo masa ósea a pesar de implementar las medidas generales, aunque no existen recomendaciones, en los estudios parecen mejorar la DMO sin demostrar menor número de fracturas (7,12).

En niños y adolescentes con déficit de hormona de crecimiento, el tratamiento con dicha hormona se ha visto que no solo mejora el crecimiento esquelético sino también la adquisición de masa ósea (12).

Tabla V. Dosis suplementación vitaminas liposolubles en FQ.

Suplementación vitaminas liposolubles en FQ (7,34)	
Vitamina A	1 -12 meses: 450 mcg (1500 UI) 1-3 años: 1500 mcg (5000 UI) 4-8 años: 1500-3000 mcg (5000-10000 UI) > 8 años: 3000 mcg (10000 UI)
Vitamina D	< 1 año: 400-500UI 1-10 años: 800-1000 UI > 10 años: 800-2000 UI En pacientes con insuficiencia pancreática según la guía Europea se recomienda 1000-2000 UI/día en < 1 año y entre 1000-5000 UI/día en mayores de 1 año y adultos (25). La dosis se ajustará para mantener 25 hidroxivitamina D >30 ng/ml.
Vitamina E	1- 12 meses: 40-50 mg 1 -3 años: 80-150 mg 4-8 años: 100-200 mg 9-18 años: 200-400 mg
Vitamina K	0,3-0,5 mg/día en niños y adolescentes.

4. OBJETIVOS

Principal:

- Estudiar la masa ósea por medio de densitometría ósea radiológica de doble energía a nivel lumbar en pacientes controlados en Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (HUMS).

Secundarios:

- Realizar un análisis descriptivo de los pacientes con fibrosis quística atendidos en la unidad.
- Relacionar otros parámetros de la enfermedad con los niveles obtenidos en densitometría.

Se plantea la hipótesis de que nuestros pacientes no presenten disminución de masa ósea o que si la presentan los resultados sean acordes a otros estudios y que los niños con densidad mineral ósea disminuida sean los que tengan peor estado nutricional, presenten forma clásica de la enfermedad, el diagnóstico no haya sido realizado mediante cribado neonatal, hayan tenido reagudizaciones respiratorias, tomen corticoides de forma prolongada, tengan niveles de vitamina D insuficientes y/o presenten insuficiencia pancreática exocrina.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

En la Unidad de Fibrosis Quística los pacientes tienen un seguimiento estrecho, con controles clínicos, de antropometría y espirometría frecuentes. A su vez se realizan analíticas anuales y pruebas de imagen con periodicidad establecida. Como parte del estudio se ha incluido recientemente la realización de densitometría ósea, ya que la enfermedad ósea en fibrosis quística puede aumentar la comorbilidad en el futuro de estos pacientes. A los pacientes y sus padres que han acudido a consulta durante el año 2018 se les ha informado de la inclusión de la densitometría ósea como parte del estudio para realizar una valoración de la situación de la densidad mineral ósea en nuestra población y adecuar el seguimiento. Los resultados de las densitometrías serán aportados por los familiares, ya que les entregan a ellos el informe de dicha prueba. Posteriormente se les solicita firma de un consentimiento informado para revisión de historias clínicas.

Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes controlados en la Unidad de Fibrosis Quística HUMS. Esta unidad atiende a todos los pacientes con FQ pertenecientes a las tres provincias de Aragón y La Rioja.
- Pacientes que se hayan realizado densitometría ósea lumbar como parte del estudio anual en 2018-2019.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 2 años en octubre 2018.
- Pacientes afectados de fibrosis quística que no se hayan realizado densitometría ósea lumbar.

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico.

Se incluirán pacientes pediátricos controlados en Unidad de Fibrosis Quística HUMS mayores de 2 años que se hayan realizado densitometría radiológica de doble energía (DXA) a nivel lumbar durante 2018-2019. Se estima una muestra inicial de 40 pacientes.

Se analizará la densidad mineral ósea por medio de Z-score DMO L2-L4, obteniéndose de esta forma pacientes con DMO normal con Z-score entre -2 y +2 y baja para edad ≤ -2 . Además, se valorará porcentaje de grasa corporal estimado por DXA.

Estos datos se relacionarán con otras variables independientes recogidas en la historia clínica.

Las variables recogidas serán sexo, edad, mutación genética encontrada, forma de diagnóstico, existencia o no de insuficiencia pancreática, si ha presentado exacerbaciones en últimos 6 meses o ha recibido tratamiento con corticoides en último año, si tiene colonización crónica por algún microorganismo y si han presentado fracturas. También se recogen determinaciones antropométricas (Z-score peso, talla e IMC), resultados de última espirometría y analíticas de metabolismo fosfo-cálcico, vitaminas liposolubles, hemoglobina glicosilada, calprotectina y elastasa en los pacientes que esté disponible. Además, se revisarán pruebas de imagen: radiografía mano izquierda para valoración de edad ósea, ecografía, elastografía hepática y si tienen realizado TC pulmonar para valorar afectación a ese nivel según escala Bhalla.

Una vez recogidos los datos se procederá a la realización de un estudio descriptivo de frecuencias y se tratará de correlacionar la densidad mineral ósea con las variables previamente descritas.

Aprobación comité de ética

El CEIC Aragón emitió un dictamen favorable para este estudio en su reunión del día 10/04/2019. Se considera que el proyecto se plantea siguiendo los requisitos a la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y su realización es pertinente. Se cumplen requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Procedimientos recogida de datos y variables

Tras la aprobación por parte comité de ética, se revisarán historias clínicas de pacientes con densitometría realizada en 2018 y hasta abril 2019. Se recogerán datos clínicos, analíticos y de pruebas de imagen obtenidos entre 1 mes y 1 año previos o posteriores a la realización de densitometría. Se detallan a continuación las variables estudiadas.

- Sexo.
- Fracturas. Si han presentado fracturas y el número.
- Edad en el momento de realización de densitometría.
- Mutación genética: homocigoto *F508del*, heterocigoto *F508del* u otra mutación.
- FQ clásica o atípica según criterios de Consenso Europeo 2006 (Tabla I).
- Diagnóstico por cribado o no. Los diagnósticos fueron por cribado en nacidos después de 2008.

- Insuficiencia pancreática exocrina presente. Niveles de elastasa $<200 \mu\text{g}/\text{kg}$ en varias determinaciones y que precisan suplementación con enzimas pancreáticas exógenas.
- Exacerbación en 6 meses previos a realización densitometría que requiere toma de antibiótico (Tabla II). No se especifica gravedad de esta.
- Colonización crónica. En 6 meses previos a DXA al menos 3 cultivos positivos al mismo germen separados al menos 1 mes.
- Aspergilosis broncopulmonar. Se incluyen criterios en Anexo 1.
- Ingesta de corticoides en último año e ingesta de corticoides de mantenimiento.
- Ingesta de suplemento de vitaminas liposolubles (FIADEK®).
- Dosis vitamina D diaria (UI/día).
- Ingesta suplemento BI-DHA®. Contiene ácido docosahexaenoico (DHA) que es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-3.
- Edad ósea calculada decimal según media de rango edad ósea (años). La edad ósea se determina con realización de radiografía muñeca izquierda comparando con referencias de Atlas Greulich & Pyle.
Edad ósea acorde se considera cuando se encuentra entre un año por arriba o por debajo la edad cronológica, adelantada (edad ósea >1 año por delante de la edad cronológica) o retrasada (edad ósea <1 año la edad cronológica).
- Analítica sanguínea:
 - Calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), fosfatasa alcalina (U/l), colesterol total (mg/dl), Albumina (g/dl).
 - Hemoglobina glicosilada (HbA1c %). HbA1c se considera que existe riesgo de diabetes si mayor de 5,7%, diabetes si cumple otro criterio además de ser mayor de 6,5%.
 - 25 hidroxivitamina D (ng/ml). Niveles suficientes 30-100, insuficiente 10-30 y deficiente <10 .
 - Vitamina A (mg/l). Normal 0,3-0,6.
 - Vitamina E (mg/l). Normal 3-9.
 - Elastasa ($\mu\text{g}/\text{g}$). Insuficiencia pancreática si <200 y grave si <100 .
 - Calprotectina fecal (mg/kg). Se considera elevada > 180 .
 - PCR (mg/dl). Negativa $< 0,5$.
 - Ácidos grasos esenciales cadena larga niveles y proporciones adecuadas.
- Antropometría (peso, talla, IMC). Peso y talla se obtuvieron en básculas homologadas con una precisión de 100 g y 0,5 cm para la talla. Se calculo IMC por medio de ecuación peso en Kg / (talla en m)².

Se calculan Z-score y percentiles con aplicación nutricional de la The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPHGAN), con gráficas de *Carrascosa et al.* 2010:

- Peso (Kg) con 1 decimal, Z-score y percentil de peso (Normal entre p3-p97).
- Talla en cm con 1 decimal, Z-score y percentil de talla (Normal entre p3-p97).
- IMC (peso/ (talla en m)², Z-score IMC y percentil IMC (Normal entre p50-p85 en FQ, <p50 riesgo malnutrición).
- Superficie corporal.
- Ecuación de duBois SC = 0,007184 x Peso (Kg) 0,425 x estatura (cm) 0.725.
- Estadio puberal según Tanner. Prepúber (Tanner I), púber (II-IV) y adulto (V).
- TC pulmonar, realizados en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Miguel Servet. Puntuación según las escalas de Bhalla, (máximo 25 puntos y el mínimo 0). Se incluye escala en Anexo 1.
- Elastografía hepática medida con Fibroscan® en kilopascales o kPa. Incluida explicación en Anexo 1.
- Espirometría forzada. En pacientes a partir de los 3 años. Variables a estudio:
 - FVC (L), FVC respecto a teórico en %, Z-score FVC y percentil FVC
 - FEV1 (L), FEV1 respecto a teórico en %, Z-score FEV1 y percentil FEV1
 - MMF (L), Z-score MMF y percentiles MMF
 - FEV1/FVC, Z-score FEV1/FVC y percentiles FEV1/FVC
 - Patrón: normal, Obstructivo (bajos FEV1, FEV1/FVC, MMF), restrictivo (bajo FVC, FEV1/FVC normal o aumentado) o mixto.

Una vez realizada la espirometría, se calculan percentiles y desviaciones estándar introduciendo FEV1, FVC y MMF en aplicación GLI2012 (Global Lung Initiative) permitiendo ajuste según etnia, sexo, talla y edad decimal (precisión de 2 decimales). El estudio desarrollado por la Global Lung Initiative está basado en una muy amplia muestra representativa de la población. Sus recomendaciones han sido respaldadas por 6 grandes sociedades respiratorias internacionales. Los Z-scores ofrecen la oportunidad de interpretar los resultados de las pruebas independientemente de la edad, talla, sexo y grupo étnico. El uso de porcentaje del valor predicho conduce a un sesgo dependiente de la edad inaceptable y debe ser remplazado por el uso de Z-scores calculados en bases a ecuaciones Quanjer GLI-2012 (41). El rango normal oscilaría entre - 1,96 Z-score a +1,96 Z-score, correspondiendo el Z-score de - 1,64 al límite inferior de la normalidad o percentil 5 (Figura 3) (41).

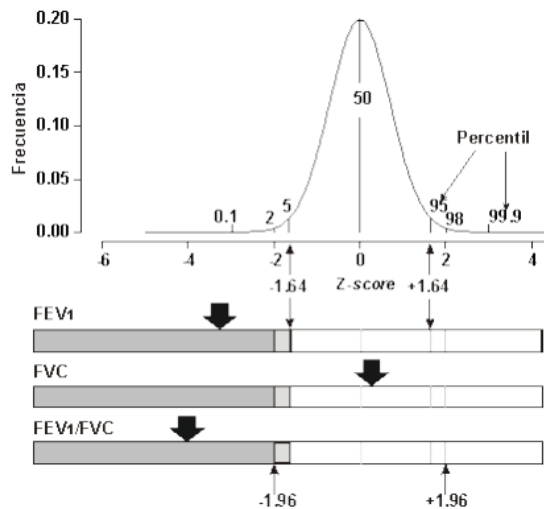


Figura 3. Relación entre el percentil y el z-score, y su uso en un pictograma para facilitar la interpretación de los resultados espirométricos en aplicación GLI2012.

- El contenido mineral óseo (CMO), área y densidad mineral ósea (DMO) fue valorado a nivel de columna lumbar (L1-L2 y L2-L4) mediante un dispositivo de densitometría de rayos X de doble energía Lunar DPX NT +73878. Se elige L2-L4 ya que en pacientes menores de 4 años el sistema informático no realiza el cálculo automatizado de Z-score para edad y sexo. Para su obtención manual se utiliza fórmula que corresponde a $(\text{DMO paciente} - \text{media DMO estimada para edad y sexo}) / \text{DS de DMO}$. La media y desviación estándar de DMO (g/cm^2) según edad y sexo que se utilizó fue la del estudio realizado en niños y adolescentes (0-21 años) en el área urbana de Barcelona por *Yeste et al*, en 540 niños y adolescentes sanos de raza blanca de la cuenca mediterránea, determinando DMO con densitómetro Lunar DPX-L (26). Se incluyen tablas utilizadas en Anexo 1 (14,26,42). Posteriormente también se realiza ajuste según edad ósea y según estadio puberal acorde al mismo estudio. También se utiliza calculadora online de Z-score DMO de la universidad de Baylor, aunque las gráficas de referencia no son de población española (43).

Procedimiento de análisis de datos. Análisis estadístico

Se ha utilizado el programa Statistical Package for the social Sciences (SPSS®) versión 21.0 para realizar el análisis estadístico.

Los resultados descriptivos, se expresan en porcentaje las variables cualitativas y mediante medidas de tendencia central y dispersión las cuantitativas. Se utiliza la media y desviación estándar (DS) en las que siguen una distribución normal, ($\bar{x} \pm SD$). En las no normales mediana y amplitud intercuartílica o rango, mediana (rango).

Se realiza la prueba de normalidad de las variables cuantitativas mediante el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, para un grado de significación de $p < 0,05$.

En el análisis, las variables categóricas se compararán mediante la prueba de la chi-cuadrado (χ^2) o test de Fisher si no cumplen criterios de su aplicación.

Al comparar variables cuantitativas con cualitativas, se utiliza t de Student para datos independientes cuando la variable cualitativa tiene 2 categorías o ANOVA si tiene más de 2. Para comprobar asociación tras ANOVA se realiza test post hoc de Tukey.

Para las variables cuantitativas se realiza correlación r de Pearson en las que siguen una distribución normal o Spearman si no son normales.

6. RESULTADOS

Se incluyen finalmente 35 pacientes afectados de FQ, 20 varones y 15 mujeres, con edades comprendidas entre los 2,4 y los 18 años (media de edad $9,7 \pm 4,7$ años). Todos ellos son controlados en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Miguel Servet de forma periódica, cada 2-3 meses en los que presentan enfermedad clásica y semestral o anual en los que presentan afectación atípica o trastorno CFTR.

- El **diagnóstico** se había realizado tras cribado neonatal alterado en el 60%. En el resto la mediana de edad de diagnóstico era de 7,5 meses (mínimo 15 días, máximo 9 años). Entre los nacidos antes de la instauración del cribado en Aragón en 2008, la sospecha diagnóstica había sido por la existencia aislada o combinada de patología respiratoria en 9 casos, malabsorción en 3, fallo de medro en 4, deshidratación con alcalosis hipoclorémica en 3 y vólvulo intestinal al nacimiento en 2 casos. Sólo un paciente nacido tras la instauración de cribado se diagnosticó a los 9 años en contexto de hemoptisis por bronquiectasias, aunque ya había sido seguido en la unidad previamente por TIR elevado con test del sudor en valores dudosos y genética inicial (50 genes más frecuentes) negativa.

La tripsina inmunorreactiva (TIR) en primera determinación de cribado presenta una media de $188,61 \pm 119,75$ mmol/l, siendo en las formas clásicas de $210,48 \pm 126,27$ mmol/l (N=15) y en las atípicas de $118,62 \pm 62,16$ mmol/l (N=5) con diferencias estadísticamente significativas (p 0,046). La media de conductancia de la prueba del sudor en la primera determinación era de $103,6 \pm 14,58$ mmol/l, $107,81 \pm 10,08$ mmol/l en las formas clásicas y $85,4 \pm 18,32$ mmol/l en las atípicas con diferencias estadísticamente significativas (p 0,01). 28 casos tienen afectación clásica de la enfermedad y 7 atípica.

En el diagnóstico genético 11 pacientes son homocigotos *F508del*, 16 heterocigotos *F508del* y 8 presentan otras mutaciones del gen *CFTR*.

- Estos pacientes reciben diversos **tratamientos**, en este caso se ha valorado la dosificación de vitamina D, corticoterapia y tratamiento modificador.

La muestra estudiada no recibe suplementación de calcio, aunque si se les facilitan pautas nutricionales para conseguir niveles adecuados con la dieta.

El 74,3% de los pacientes asocian insuficiencia pancreática exocrina por lo que recibe suplementación con enzimas pancreáticas a dosis individualizadas en función del grado de esteatorrea (medido por coeficiente de absorción grasa) y vitaminas liposolubles (FIADEK®). 85,7% reciben profilaxis con vitamina D, los 3 pacientes que no la reciben están diagnosticados de forma atípica de FQ.

En los pacientes con hipovitaminosis D, tengan o no insuficiencia pancreática, se aumentan las dosis según las recomendaciones para conseguir niveles óptimos. La mediana de dosis de vitamina D aportada por FIADEK® es 2000 UI (rango 1500), la dosis de vitamina D media aislada es de $1612,5 \pm 655$ UI y la mediana del total es de 2000 UI/día (mínimo 500-maximo 4400 UI/día).

El 40% del total y la mitad de los afectados de FQ clásica habían tomado corticoides en el año previo a la densitometría, en este último grupo sólo 3 casos como tratamiento de mantenimiento, siendo el resto en pautas cortas.

Sólo 1 paciente recibía un fármaco modificador de la enfermedad, en este caso Ivacaftor desde 4 años y 1 mes antes de la realización de densitometría ósea.

- En cada control clínico se recogen muestras microbiológicas para estudiar las **colonizaciones**. El 51,4 % presentan colonización crónica por algún microorganismo, siendo el germen más frecuente el *Staphylococcus aureus* en 7 casos, *Staphylococcus aureus meticilin resistente* (SARM) en 4 y *Pseudomona aeruginosa* en 2 pacientes (Figura 4). Las colonizaciones crónicas se presentan en el 25% de los que presentan afectación clásica y en el 3,5% de los de atípica.

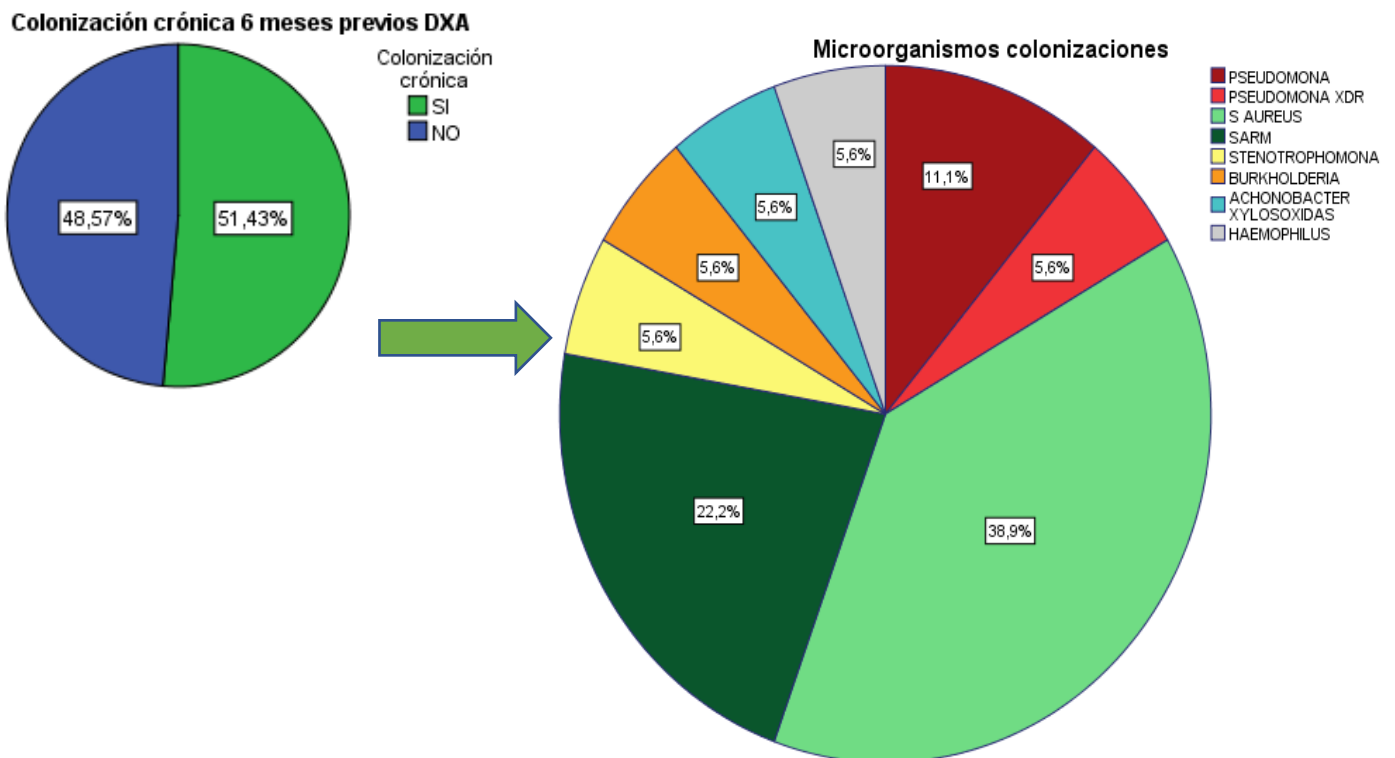


Figura 4. Colonización crónica y microorganismos más frecuentes. N=35. Fuente: autoría propia, creada a partir de SPSS versión 21.

El 80% de los pacientes habían presentado alguna exacerbación de la enfermedad en los 6 meses previos a la realización de densitometría (85,7% de los que presentan FQ clásica y 57,1% de los de forma atípica), aunque no se ha cuantificado la gravedad de esta, prácticamente todos los casos eran leves.

Seis pacientes presentan aspergilosis pulmonar, todos ellos afectados de forma clásica de la enfermedad y tres de ellos habían tomado corticoides a dosis de mantenimiento.

- En cuanto a las medidas **antropométricas, estadio puberal y edad ósea.**

Solo 2 pacientes se encuentran por debajo de p3 de peso (-2 DS) y 1 por debajo de p3 en altura (-2DS) para su edad y sexo según las gráficas de Carrascosa *et al.*

La media del Z-score para el peso fue de $-0,654 \pm 0,63$, con un percentil de peso medio $28,91 \pm 18$. La media del Z-score de talla $-0,417 \pm 0,95$, con un percentil de talla medio $40,44 \pm 26,25$. La media de superficie corporal es $1,06 \pm 0,34 \text{ m}^2$. La media de Z-score para el IMC fue de $-0,589 \pm 0,49$ y la media de percentil IMC $29,82 \pm 16,27$ estando el IMC entre p10-50 en 29 pacientes y <p10 en uno (Figura 5).

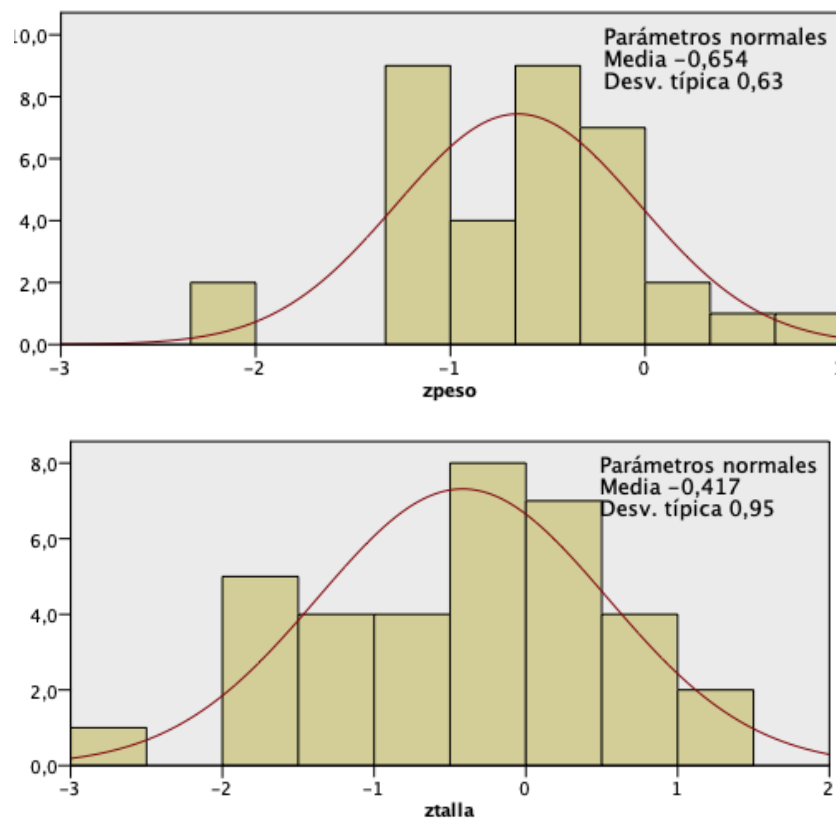


Figura 5. Curvas de normalidad de Z-score de peso, Z-score de talla y percentil de IMC.

Fuente: autoría propia, creada a partir de SPSS versión 21.

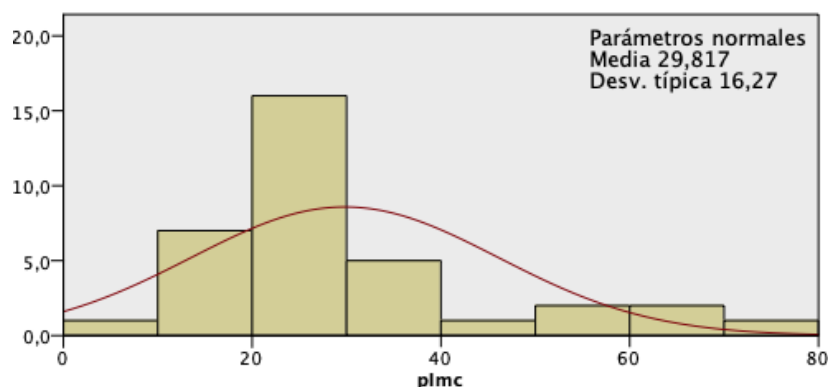


Figura 5 (continuación). Curvas de normalidad de Z-score de peso, Z-score de talla y percentil de IMC. Fuente: *autoría propia, creada a partir de SPSS versión 21.*

La media de porcentaje de grasa corporal es de $9,18 \pm 3,4\%$ medido por DXA.

El 71,4% eran prepúberes (Tanner I) cuando se realizaron la densitometría, 14,3% estaban en pubertad y 5 pacientes habían completado el desarrollo puberal.

La edad ósea decimal media era de $8,9 \pm 4,6$ años y era acorde a la cronológica en 68,6 %, estaba retrasada en 25,7% y adelantada en 5,7% de los casos. Se compara si la edad ósea es acorde, retrasada o adelantada a la cronológica para el total de pacientes de cada tipo de FQ (Figura 6).

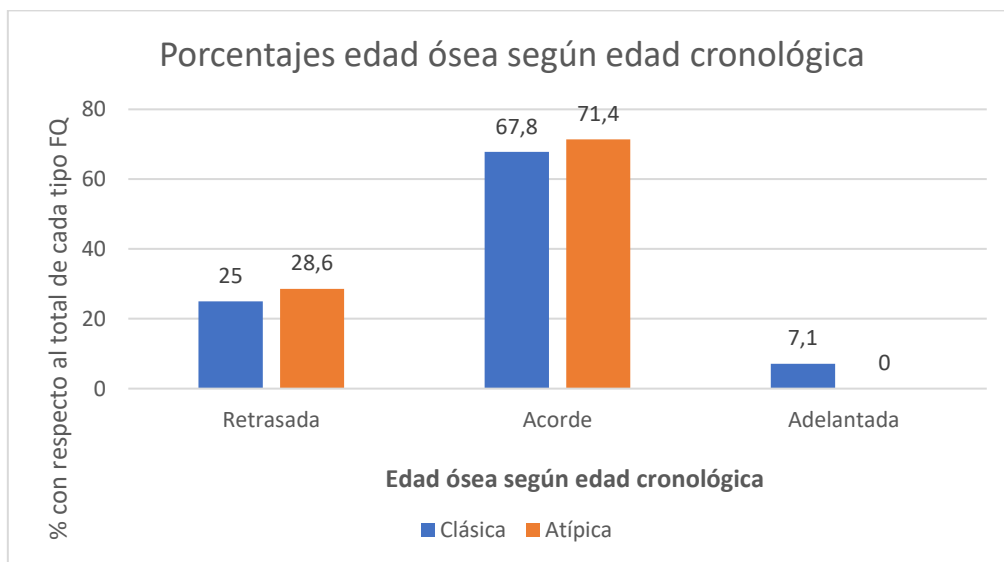


Figura 6. Edad ósea según edad cronológica en distintas formas de FQ. Fuente: *autoría propia, a partir de función gráficos Power Point 2016.*

- Se describen a continuación las **variables obtenidas de analíticas**.

La media de calcio era de $9,8 \pm 0,46$ mg/dl, de fósforo $5 \pm 0,46$ mg/dl y fosfatasa alcalina $279,94 \pm 11,82$ U/L, como limitación no se han analizado niveles de PTH, magnesio, fosfatasa alcalina ósea ni marcadores de resorción, ya que no se encontraban solicitados dentro del estudio anual.

Entre las vitaminas liposolubles, la 25 hidroxivitamina D tenía una media en rango insuficiente $28,8 \pm 15,45$ ng/ml (mínimo de 3,5 y máximo 86,1 ng/ml). En los 32 pacientes estudiados, se encontraron niveles suficientes de Vitamina D (30-100 ng/ml) en el 40,6%, insuficientes (10-30 ng/ml) en el 46,9% y deficientes (<10 ng/ml) en el 12,5%. Es destacable que solo el 42,3% en la forma clásica y el 33,3% en la atípica presentan niveles suficientes de vitamina D, y que de los que presentan enfermedad clásica el 15,4% presentan niveles deficientes pese a recibir suplementación (Figura 7).

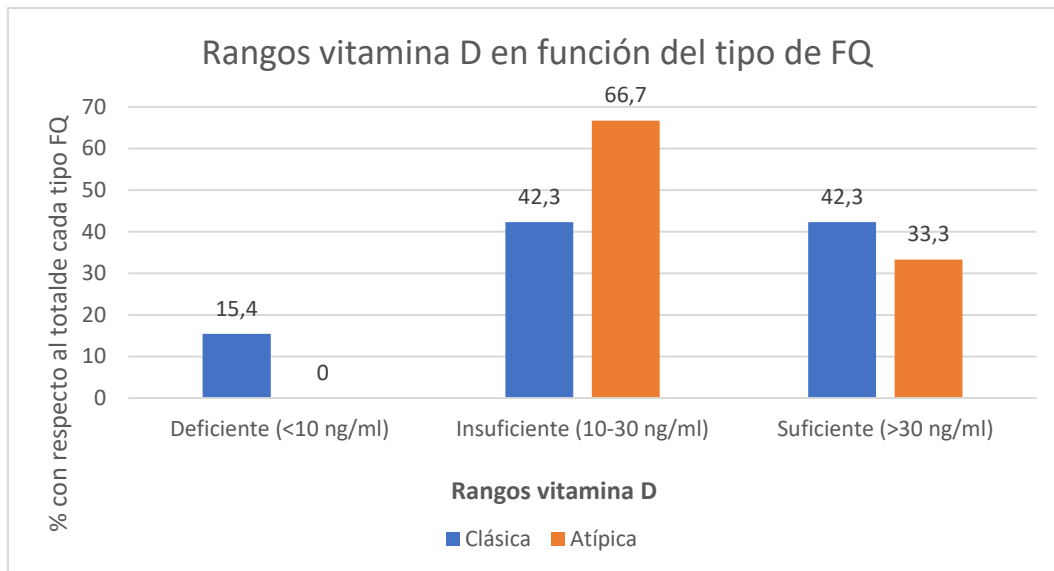


Figura 7. Vitamina D en distintas formas de FQ. N=32, p 0,44. Fuente: *autoría propia, a partir de función gráficos Power Point 2016.*

Los niveles de vitamina A eran adecuados en 22 de los 29 pacientes analizados, media $0,38 \pm 0,12$ mg/l y la media de vitamina E $9,52 \pm 2,5$ mg/l. Recientemente se ha incluido el análisis de vitamina K en nuestro laboratorio, pero las analíticas eran previas a esta instauración por lo que se estimaba con la actividad de protrombina, media $88,82 \pm 12,07\%$.

La albúmina media $4,31 \pm 0,33$ g/dl, con solo un paciente con hipoalbuminemia (albúmina < 3,5 g/dl). La media de colesterol total era de $130,85 \pm 26$ mg/dl.

El metabolismo hidrocarbonado se valoró mediante hemoglobina glicosilada, con valores medios de $5,36 \pm 0,31\%$. Estando 3 de los 32 pacientes analizados en rangos de riesgo de diabetes (HbA1c entre 5,7 y 6,5%).

La elastasa fecal es una determinación no invasiva muy útil, que permite valorar la presencia de insuficiencia pancreática si sus niveles se encuentran por debajo de $200 \mu\text{g/Kg}$, permitiendo un inicio precoz de la suplementación con enzimas pancreáticas. El 74,1% presentaban niveles de elastasa fecal menores de $200 \mu\text{g/Kg}$ con una mediana de elastasa $38,6 \mu\text{g/Kg}$. Entre los pacientes que presentan suficiencia pancreática, la mediana de elastasa es de $402,5 \mu\text{g/kg}$ (rango 558).

Disponemos de niveles de calprotectina fecal media $89,02 \pm 117,87 \text{ mg/kg}$, considerando niveles alterados si son mayores de 180 mg/kg , presentaban alteración el 16,7% de los 24 analizados. En cuanto a la PCR la mediana fue de $0,05 \text{ mg/dl}$ (rango intercuartílico 0,1).

Los niveles y proporciones de ácidos grasos de cadena larga eran inadecuadas en el 40,7%, presentando disminución de ácido docosahexaenoico (DHA) omega-3 y proporción desfavorable de ácidos grasos esenciales omega-6/omega-3. El 85,7% de pacientes con FQ clásica reciben suplementación de ácidos grasos omega 3 (Bi-DHA®).

- La **afectación pulmonar** se valoró por medio de prueba de imagen con TC pulmonar y con espirometría forzada.

La escala Bhalla en la TC pulmonar tiene una puntuación máxima de 25 puntos en los que no existen alteraciones, la media en los TC realizados es de $17,24 \pm 4,43$.

La espirometría se realizó en 32 pacientes y era normal en 19 (59,4%), presentaba patrón obstructivo (descenso FEV1, FEV1/FVC, MMF) en 8 casos (25%), mixto en 5 casos (15,6%) y puramente restrictivo (descenso FVC, FEV1/FVC normal o aumentado) en ningún paciente, se representa según si tienen afectación clásica o atípica (Figura 8).

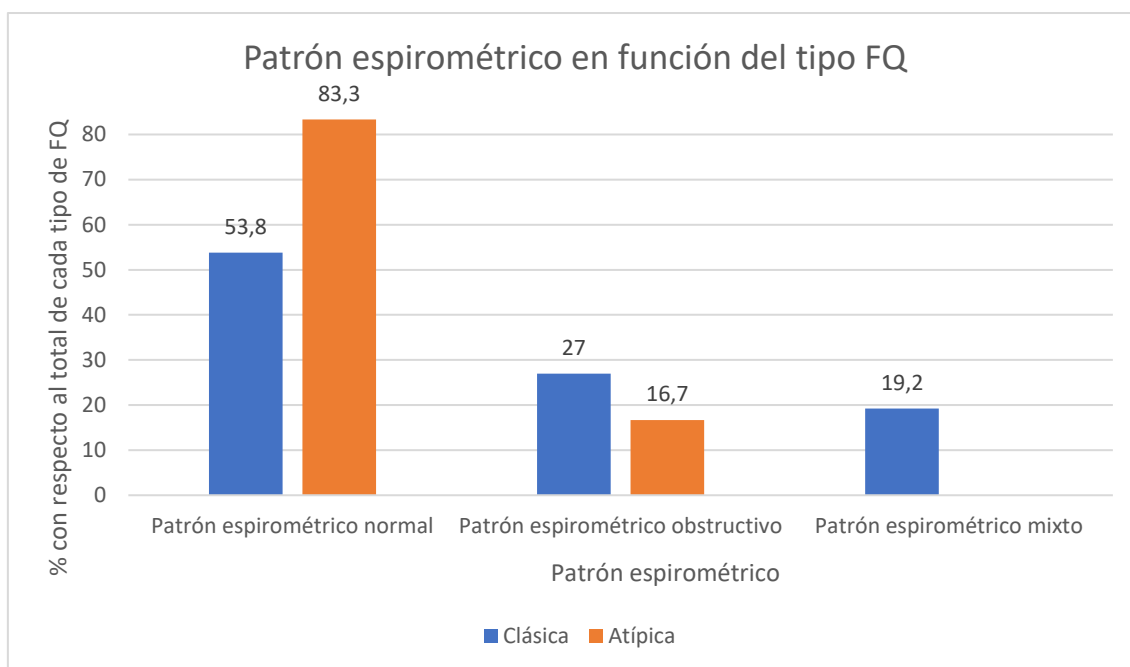


Figura 8. Patrón espirométricos en distintas formas de FQ. *Fuente: autoría propia, a partir de función gráficos Power Point 2016.*

Se consideran Z-score alterados los que son $< -1,96$ DS para considerar que existe alteración espirométrica. La media del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) era $1,805 \pm 0,71$ L, media del porcentaje con respecto al teórico $90,27 \pm 17,67\%$, Z-score $-0,811 \pm 1,45$ con un percentil medio $34,11 \pm 28,98$. La media de capacidad vital forzada (FVC) era de $2,27 \pm 1,07$ L, media porcentaje con respecto al teórico $96,76 \pm 14,35\%$, Z-score $-0,29 \pm 1,22$ con percentil medio $43,86 \pm 30,94$. La media de flujo máximo a la mitad de la espiración (MMF= FEF 25-75) es $1,76 \pm 0,68$, media Z-score $-1,29 \pm 1,54$, con percentil medio $24,54 \pm 26,94$. La media del FEV1/FVC fue $82,89 \pm 10,81$, Z-score $-0,85 \pm 1,39$.

- La **enfermedad hepática** se valoró por medio de elastografía hepática con Fibroscan® en 17 pacientes, con una media de $6,58 \pm 1,9$ Kpa (afectación F1), encontrándose correlación positiva estadísticamente significativa ($p 0,026$) con la edad, ya que la afectación hepática aparece en la evolución de la enfermedad.
- Estudio **masa ósea** con densidad mineral ósea medida por **DXA a nivel lumbar**. La media de edad de realización de densitometría ósea es de $9,7 \pm 4,7$ años. Se han valorado mediciones DMO en L2-L4 y en L1-L4 y se ha calculado Z-score DMO según diferentes ajustes, el que aporta automáticamente el software, calculado a edad cronológica, a edad ósea, según Tanner y mediante una calculadora automática (Tabla X).

La media de DMO L2-L4 por DXA calculado automáticamente por el software fue de $0,745 \pm 0,21$ g/cm², el Z- score DMO L2-L4 en 30 pacientes fue de $-0,373 \pm 0,95$, con solo un paciente con Z-score DMO ≤ -2 (3,3%). Hay que tener en cuenta que en los pacientes menores de 4 años no se calculaba el Z-score por este método.

La media de DMO Z- score L2-L4 por DXA calculado según valores de referencia de estudio *Yeste et al.* para edad cronológica en el momento de realización de la densitometría, fue de $-0,65 \pm 1,11$ para el total de pacientes analizados. 5 pacientes (14,3%) presentaban Z-score L2-L4 ≤ -2 DS. Haciendo un análisis más exhaustivo 4 pacientes presentaban Z-score DMO entre +1 y +2, 17 pacientes (48,6%) entre -1 y +1 DS, 9 pacientes (25,7%) presentaban niveles discretamente disminuidos para la población de referencia (entre -1 y -2) y 5 pacientes (14,3%) densidad mineral ósea baja para la edad (≤ -2). Si se corrige por edad ósea la media de DMO Z- score L2-L4 por DXA fue de $-0,484 \pm 0,99$. Mejoraban los resultados de nuestros pacientes, solo 3 (8,6%) presentaban Z-score DMO L2-L4 ≤ -2 DS. 21 pacientes (60%) presentaban Z- score entre -1 y 1, 8 (22,9%) presentaban niveles discretamente disminuidos para población de referencia (-1 y -2) y 3 pacientes con Z-score mejores que la población de referencia (1 y 2 DS). Se corrigió según estadio puberal produciéndose variaciones en el Z-score tanto mejorándolo en su mayoría como empeorándolo, con un Z-score medio de $-0,546 \pm 1,16$. Con Z-score ≤ -2 en 5 mismos pacientes que obteníamos según ajuste por edad cronológica (14,3%), pero con mejoría de categorías antes mencionadas en 5 de ellos (Figura 9).

La media de DMO L1-L4 por DXA fue de $0,741 \pm 0,2$ g/cm² en 32 pacientes, la media de Z-score DMO L1-L4 en 28 pacientes fue de $-0,396 \pm 0,94$, solo un paciente presentaba Z-score DMO ≤ -2 (3,6%).

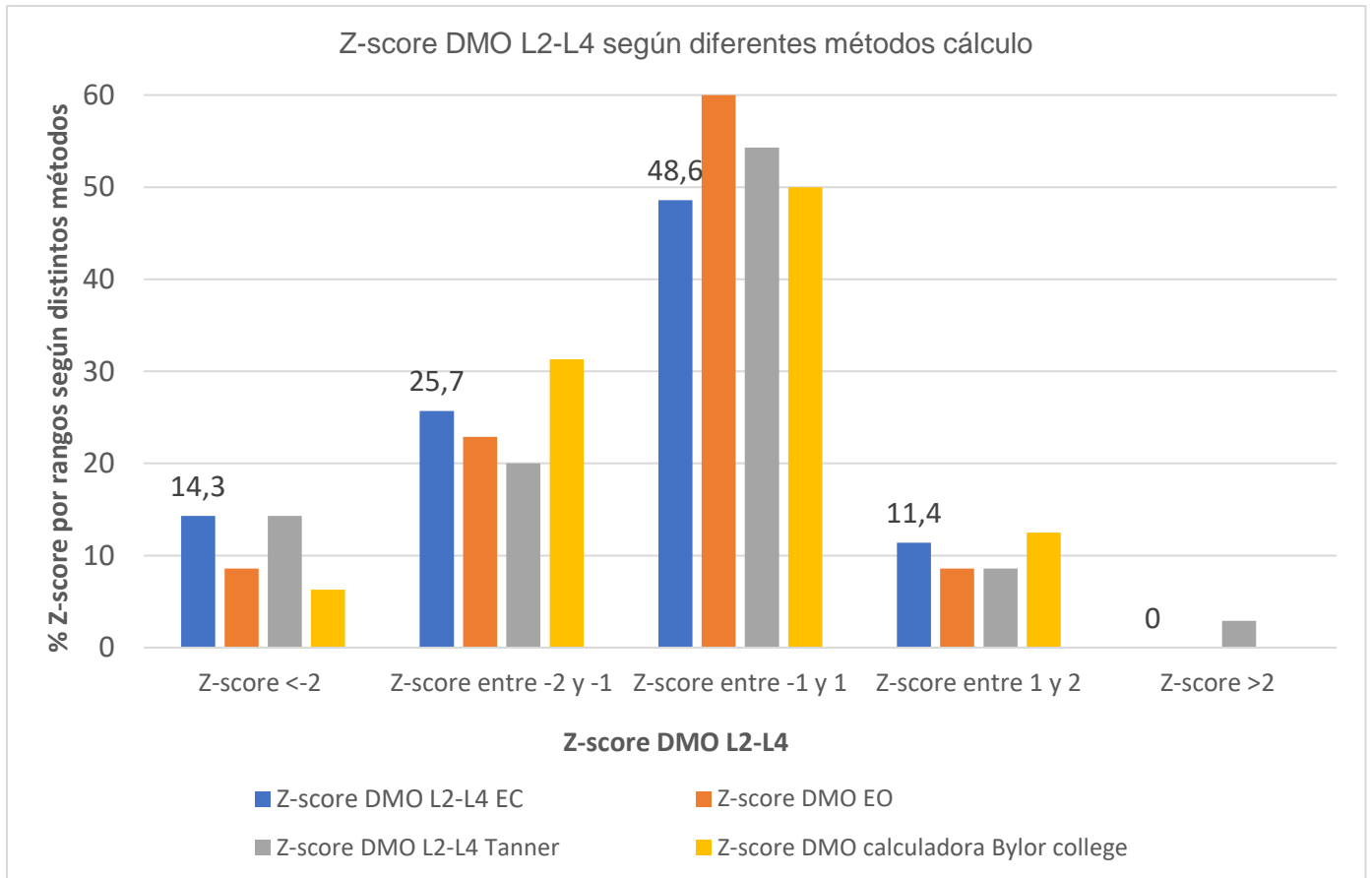


Figura 9. Porcentaje de pacientes en rangos Z-score DMO L2-L4 según diferentes ajustes. Fuente: autoría propia, a partir de función gráficos Power Point 2016.

Se incluye a continuación resumen del análisis descriptivo de variables cualitativas y cuantitativas (Tablas VI-X).

Tabla VI. Variables cualitativas de los niños y adolescentes con fibrosis quística.

Variable		n total	n (%)
Sexo	Hombre	35	20 (57,1%)
	Mujer		15 (42,9%)
Diagnostico cribado			21 (60%)
FQ Clásica			28 (80%)
Genética	Homocigoto <i>F508del</i>		11 (31,4%)
	Heterocigoto <i>F508del</i>		16 (45,7%)
	Otra mutación		8 (22,9%)
Insuficiencia pancreática			26 (74,3%)
Colonización crónica			18 (51,4%)
Aspergilosis			6 (17,1%)
Exacerbaciones últimos 6 meses			28 (80%)
Tratamiento corticoides último año			14 (40%)
Tratamiento corticoides mantenimiento			3 (8,6%)
Ingesta Bi-DHA			24 (68,6%)
Edad ósea según edad cronológica	Acorde		24 (68,6%)
	Retrasada		9 (25,7%)
	Adelantada		2 (5,7%)
Estadio puberal (Tanner)	I	35	25 (71,4%)
	II		0
	III		3 (8,6%)
	IV		2 (5,7%)
	V		5 (14,3%)
Cantidad y proporción adecuada de ácidos grasos cadena larga		27	16 (59,3%)
HbA1c ≥ 5,7%		32	3 (9,4%)
25 OH vitamina D (ng/ml)	Normal (30-100 ng/ml)	32	13 (40,6%)
	Insuficiente (10-30 ng/ml)		15 (46,9%)
	Deficiente (<10 ng/ml)		4 (11,4%)
Elastasa <200 µg/kg		27	20 (74,1%)
Calprotectina >180 mg/kg		24	4 (16,7%)
Patrón espirometría	Normal	32	19 (59,4%)
	Obstrutivo		8 (25%)
	Restrictivo		0
	Mixto		5 (15,6%)

Tabla VII. Variables cuantitativas antropométricas.

Antropometría	n total	Media ± SD	
Peso (Kg)	35	31,4 ±14,59	
Z-score peso		-0,65 ± 0,63	
Percentil peso		28,91 ± 18	
Talla (cm)		133,06 ± 23,45	
Z- score talla		-0,42 ± 0,95	
Percentil talla		40,44 ± 26,25	
IMC (Kg/m ²)		16,65 ± 2,32	
Z- score IMC		-0,59 ± 0,49	
Percentil IMC		29,81 ±16,27	
Superficie corporal (m ²)		1,06 ±0,34	
% grasa corporal DXA		30	9,18 ±3,39

Tabla VIII. Variables cuantitativas resultados analíticas.

Analíticas	n total	Media ± SD o Mediana (amplitud intercuartílica)
1º determinación TIR (mmol/l)	15	196,46 ± 114,18
1º Conductancia (mmol/l)	27	103,67 ± 14, 58
Dosis vitamina D total (UI/día)	32	2000 (738)
Edad ósea (años)	35	8,91 ± 4,55
Calcio (mg/dl)	32	9,81 ± 0,46
Fósforo (mg/dl)	6	5 ± 0,46
Fosfatasa alcalina (U/L)	34	279,94 ± 111,82
Colesterol total (mg/dl)	34	130,85 ± 25,99
HbA1c %	32	5,35 ± 0,31
Albúmina (g/dl)	34	4,31 ± 0,33
25OH vitamina D (ng/ml)	32	28,8 ± 15,45
Vitamina A (mg/l)	29	0,38 ± 0,12
Vitamina E (mg/l)	30	9,52 ± 2,50
Actividad protrombina (%)	33	88,82 ± 12,07
Elastasa (µg/kg)	27	38,6 (3,3)
Calprotectina (mg/kg)	24	89,02 ± 117,87
PCR (mg/dl)	32	0,045 (0,1)

Tabla IX. Variables cuantitativas espirométricas y de pruebas de imagen.

Parámetros espirométricos y pruebas de imagen	n total	Media ± SD
Escala Bhalla TC pulmonar	25	17,24 ± 4,43
Elastografía hepática (Kpa)	17	6,58 ± 1,89
FVC (L)	32	2,27 ± 1,07
FVC % teórico		96,76 ± 14,35
Z-score FVC		-0,29 ± 1,22
Percentil FVC		43,86 ± 30,94
FEV1 (L)		1,80 ± 0,71
FEV1 % teórico		90,27 ± 17,67
Z-score FEV1		-0,81 ± 1,44
Percentil FEV1		34,11 ± 28,98
FEV1/FVC		82,89 ± 10,81
Z-score FEV1/FVC		-0,85 ± 1,39
Percentil FEV1/FVC		31,44 ± 33,05
MMF		1,76 ± 0,68
Z-score MMF		-1,29 ± 1,54
Percentil MMF		24,54 ± 26,94

Tabla X. Variables densitométricas cuantitativas y por % por rangos de Z-score.

Densitometría		N total	Media ± DS	N (%)	
L1-L4	DMO (g/cm ²)	33	0,740 ± 0,20		
	Z- score DMO (software)	28	-0,396 ± 0,94	Z-score ≤ -2	1 (3,6%)
				-2 y -1	6 (21,4%)
				-1 y +1	17 (60,7%)
>+1	4 (14,3%)				
L2-L4	CMO (g)	30	20,93 ± 11,96		
	DMO(g/cm ²)	35	0,745 ± 0,21		
	Área (cm ²)	30	25,68 ± 7,83		
	Z-score DMO (software)	30	-0,373 ± 0,95	Z-score ≤ -2	1 (3,3%)
				-2 y -1	7 (23,3%)
				-1 y +1	18 (60%)
	>+1	4 (13,1%)			
	Z-score DMO calculado edad cronológica y sexo	35	-0,649 ± 1,11	Z-score ≤ -2	5 (14,3%)
-2 y -1				9 (25,7%)	
-1 y +1				17 (48,6%)	
>+1	4 (11,4%)				
Z-score DMO calculado edad ósea y sexo	35	-0,484 ± 1	Z-score ≤ -2	3 (8,6%)	
			-2 y -1	8 (22,9%)	
			-1 y +1	21 (60%)	
>+1	3 (8,6%)				
Z-score DMO calculado según Tanner y sexo	35	-0,546 ± 1,16	Z-score ≤ -2	5 (14,3%)	
			-2 y -1	7 (20%)	
			-1 y +1	19 (54,3%)	
			+1 y +2	3 (8,6%)	
>+2	1 (2,9%)				
Z-score DMO calculadora Baylor college	32	-0,527 ± 1,18	Z-score ≤ -2	2 (6,3%)	
			-2 y -1	10 (31,3%)	
			-1 y +1	16 (50%)	
+1 y +2	4 (12,5%)				

Estudio analítico variables densitométricas

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los valores densitométricos y el sexo ($p > 0,05$) (Tabla XI).

Tabla XI. Variables densitométricas en función del sexo.

Valores densitométricos en función de sexo	Sexo			p
	Varón	Mujer	Total	
	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD	
CMO L2-L4 (g)	19,74 \pm 12,72	22,71 \pm 11,02	20,93 \pm 11,96	0,52
Área L2-L4 (cm ²)	25,29 \pm 7,98	26,27 \pm 7,91	25,68 \pm 7,83	0,74
DMO L2-L4 (g/cm ²)	0,726 \pm 0,21	0,77 \pm 0,22	0,745 \pm 0,21	0,53
Z-score DMO L2-L4 software	-0,353 \pm 0,90	-0,400 \pm 1,06	-0,373 \pm 0,95	0,89
Z-score DMO L2-L4 calculado edad	-0,614 \pm 1,07	-0,697 \pm 1,18	-0,649 \pm 1,11	0,08
Z-score DMO L2-L4 calculado edad ósea	-0,395 \pm 0,97	-0,603 \pm 1,05	-0,484 \pm 0,99	0,55
Z-score DMO L2-L4 calculado Tanner	-0,572 \pm 1,07	-0,511 \pm 1,31	-0,546 \pm 1,16	0,88
Z-score DMO L2-L4 calculadora	-0,530 \pm 0,96	-0,63 \pm 1,48	-0,57 \pm 1,18	0,81

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre las medias de valores densitométrico y el tipo de FQ (Tabla XII),

Tabla XII. Variables densitométricas en función tipo de FQ.

Valores densitométricos en función de tipo FQ	Tipo FQ			p
	Clásica	Atípica	Total	
	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD	
CMO L2-L4 (g)	21,83 \pm 12,54	17,97 \pm 10,16	20,93 \pm 11,96	0,47
Área L2-L4 (cm ²)	26,19 \pm 8,20	24 \pm 6,77	25,68 \pm 7,83	0,53
DMO L2-L4 (g/cm ²)	0,755 \pm 0,22	0,709 \pm 0,19	0,745 \pm 0,21	0,62
Z-score DMO L2-L4 software	-0,329 \pm 0,97	-0,55 \pm 0,94	-0,373 \pm 0,95	0,62
Z-score DMO L2-L4 calculado edad	-0,637 \pm 1,14	-0,696 \pm 1,03	-0,649 \pm 1,11	0,90
Z-score DMO L2-L4 calculado edad ósea	-0,471 \pm 0,98	-0,537 \pm 1,16	-0,484 \pm 0,99	0,88
Z-score DMO L2-L4 calculado Tanner	-0,33 \pm 1,31	-1,41	-0,546 \pm 1,16	0,46

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre el Z-score DMO L2-L4 según edad cronológica y variables cualitativas como: el sexo, diagnóstico por cribado, tipo de FQ forma homocigota o heterocigota *F508del*, tienen insuficiencia pancreática, colonización crónica, aspergilosis broncopulmonar, exacerbación en 6 meses previos a la DXA, han recibido tratamiento corticoideo en el último año o tienen un percentil de IMC <P50.

Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) en CMO, área L2-L4 y DMO y el estadio puberal (entre los prepúberes y púberes y entre prepúberes y adultos). Los niveles de fosfatasa alcalina son mayores en púberes y existe asociación estadísticamente significativa entre Prepuber y púber y entre púber y adulto (Tabla XIII).

Tabla XIII. Variables densitométricas en función de estadio puberal (Prepuber, púber o adulto)

Variables densitométricas en función de estadio puberal	Estadio puberal					
	Prepuber		Tanner II-IV		Adulto	
	Media \pm SD	Min-Max	Media \pm SD	Mín-Max	Media \pm SD	Min- Máx
CMO L2-L4 (g)	14,8 \pm 5,2	6- 24,7	31 \pm 7,6	23,7 - 89,1	41,7 \pm 6,9	32, 5- 50,9
Área L2-L4 (cm ²)	21,9 \pm 4,4	11,6-28,2	32 \pm 4,5	28-36,8	38,7 \pm 3,5	34,5-43,9
DMO L2-L4 (g/cm ²)	0,65 \pm 0,14	0,39-0,88	0,91 \pm 0,13	0,74-1,2	1,07 \pm 0,12	0,94- 1,27
Z- score L2-L4 software	-0,26 \pm 0,89	-1,7-1,1	-0,08 \pm 1,06	-1,4 - 1,1	-1,14 \pm 0,89	-2,1- 0,2
Z- score L2-L4 edad	-0,59 \pm 1,14	-2,12- 1,49	-0,71 \pm 1,4	-1,7 -1,1	-0,86 \pm 1,13	-2,08- 0,9
Z-score L2-L4 edad ósea	-0,34 \pm 1	-2,53 1,49	-0,85 \pm 0,71	-1,5- 0,1	-0,83 \pm 1,14	-2,08- 0,9
Z-score L2-L4 según Tanner		-2,12- 1,49	0,23 \pm 1,27	-1,1 -2,1	-1,12 \pm 0,98	-2,16- 0,41
Calcio (mg/dl)	9,8 \pm 0,4	9,1-10,4	9,9 \pm 0,6	0,2- 10,6	9,8 \pm 0,8	8,4-10,3
Fosforo (mg/dl)	5 \pm 0,5	4,6-5,9				
Fosfatasa alcalina (U/L)	287,2 \pm 74,6	169-457	403,2 \pm 140,5	290-588	121,6 \pm 27,5	83- 156
Colesterol (mg/dl)	136,1 \pm 25	83-196	107,8 \pm 15,7	88-129	128,8 \pm 29,9	88-153
25 OH VitD (ng/ml)	30,9 \pm 15,8	3,5-86,1	19 \pm 14,5	5,4- 37,0	16,7 \pm 6,5	6,8-22,8

Se intenta correlacionar Z-score DMO L2-L4 calculado para edad cronológica y para edad ósea a partir de estudio de *Yeste et al.*, con variables cuantitativas previamente descritas, no encontrándose asociación estadísticamente significativa en nuestra muestra (Tabla XIV).

Tabla XIV. Correlación Z-score L2-4 calculado edad cronológica y edad ósea y variables cuantitativas

	Z- score L2-L4 calculado edad cronológica			Z-score L2-L4 calculado edad ósea		
	N	Coefficiente correlación (R)	p	N	Coefficiente correlación (R)	p
Edad (años)	35	0,100	0,567	35	-0,016	0,93
Z- score peso	35	0,208	0,230	35	0,169	0,33
Z-score talla	35	0,145	0,406	35	0,107	0,54
Z-score IMC	34	0,169	0,341	34	0,142	0,42
Z-score FEV1	32	0,088	0,631	32	0,090	0,63
Calcio (mg/dl)	32	-0,084	0,648	32	-0,212	0,24
25 OH vitamina D (ng/ml)	32	-0,37	0,834	32	0,02	0,91
Fosfatasa alcalina (U/L)	34	0,248	0,157	34	0,164	0,35
HbA1c %	32	-0,072	0,696	32	-0,157	0,39
Calprotectina	24	-0,230	0,280	24	-0,297	0,16
% grasa corporal DXA	30	0,143	0,452	30	0,259	0,17
Escala Bhalla TC pulmonar	25	0,224	0,281	25	0,094	0,66

Existe una correlación estadísticamente significativa entre la densidad mineral ósea L2-L4 con la edad, FEV1, peso, talla, IMC y superficie corporal. A mayor edad, peso, talla, IMC, superficie corporal y volumen espiratorio forzado en primer segundo, mayor es la DMO (Tabla XV).

Tabla XV. Correlación DMO L2-L4 con variables antropométricas y espirométricas.

		Edad	FEV1 (L)	Peso	Talla (cm)	IMC	Superficie corporal
DMO L2-L4 (g/cm ²)	Correlación Pearson	0,897	0,665	0,890	0,882	0,727	0,898
	Significación bilateral	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	N	35	32	35	35	35	35

Estudio analítico entre ambas formas clínicas de FQ

Se comparan las medias de variables cuantitativas en pacientes con FQ clásica frente a los que tienen una forma atípica, encontramos diferencias estadísticamente significativas en niveles de elastasa, colesterol total, Z-score FEV1 y conductancia en prueba del sudor. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables (Tabla XVI).

Tabla XVI. Diferencias variables según tipo de FQ.

	FQ clásica	FQ atípica	p
Elastasa fecal	28,5 (rango 459)	348 (rango 558)	0,01
z-score FEV1	-0,95± 1,56	-0,19 ±0,49	0,05
Conductancia (mmol/l)	107,82 ± 10,08	85,40 ± 18,32	0,05
Colesterol total (mg/dl)	126 ± 149,57	149,57 ± 30,60	0,03

Se comparan variables cualitativas en función de forma clásica o atípica de la enfermedad, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la presencia de insuficiencia pancreática, colonización crónica, utilización de corticoides al año y cantidad y proporciones ácidos grasos esenciales adecuada. Los pacientes con la forma clásica reciben suplementación de ácidos grasos por lo que presentan niveles mejores que los de la forma atípica (Tabla XVII).

Tabla XVII. Diferencias variables cualitativas según tipo de FQ.

	N	FQ clásica	FQ atípica	p
Insuficiencia pancreática	35	26/ 28	0 /7	0,00
Colonización crónica	35	17 /28	1 / 7	0,04
Corticoides último año	35	14 /28	0 /7	0,03
Cantidades y proporción adecuada ácidos grasos cadena larga	27	15/ 21	1 /6	0,03

Estudio analítico 25 hidroxivitamina D

Se realiza un análisis más exhaustivo de los niveles de 25 hidroxivitamina D con respecto a algunas variables (Tabla XVIII). Se encuentra correlación lineal con la edad (años), talla (cm), superficie corporal (m²), estado nutricional valorado por Z-score IMC y función pulmonar mediante valores espirométricos.

Tabla XVIII. Correlaciones entre niveles 25 hidroxivitamina D y variables cuantitativas.

25 OH vitamina D	DMO L2-L4 (g/cm ²)	CMO L2-L4 (g)	Área L2-L4 (cm ²)
Correlación Pearson	-0,6	-0,538	-0,49
p	0,00	0,00	0,01
N	32	27	27

25 OH vitamina D	Edad (años)	Talla (cm)	z-IMC	Superficie corporal (m ²)	Edad ósea (años)
Correlación Pearson	-0,59	-0,57	0,49	-0,50	-0,51
p	0,00	0,01	0,06	0,00	0,00
N	32	32	31	31	32

25 OH vitamina D	Z-score FEV1	Z-score MMF	Z-score FEV1/FVC
Correlación Pearson	0,48	0,42	0,38
p	0,01	0,02	0,04
N	29	29	29

Al comparar con variables categóricas, encontramos asociación estadísticamente significativa (p 0,04) entre la existencia de colonización crónica y los niveles de 25 hidroxivitamina D (Figura 10).

Aunque no son significativos (p>0,05), las medias de los pacientes diagnosticados por cribado son mejores y se encuentran en rango de suficiencia (30,68 ± 16,9 ng/ml) mientras que los no se diagnosticaron por cribado tenían media en rango insuficiente (21,85 ±12,79 ng/ml (Figura 11).

La media ± SD de vitamina D en la forma clásica es de 27,32 ± 16,98 ng/ml y en la atípica de 24,62 ± 5,56, siendo las diferencias no estadísticamente significativas (p 0,71), aunque llama la atención que presenten mejores niveles en la afectación clásica, pero se explica al recibir suplementación habitual.

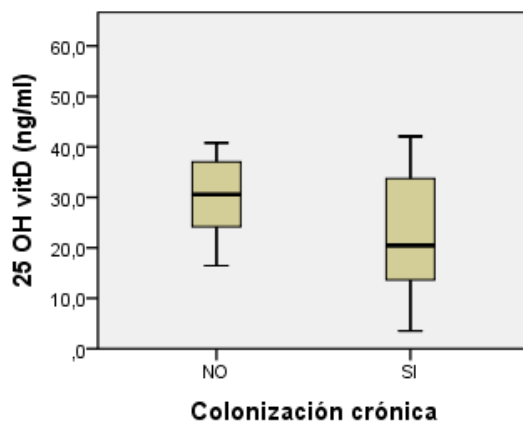


Figura 10. Colonización crónica presente o no y niveles medios de Vitamina D. N=32 (p 0,04)

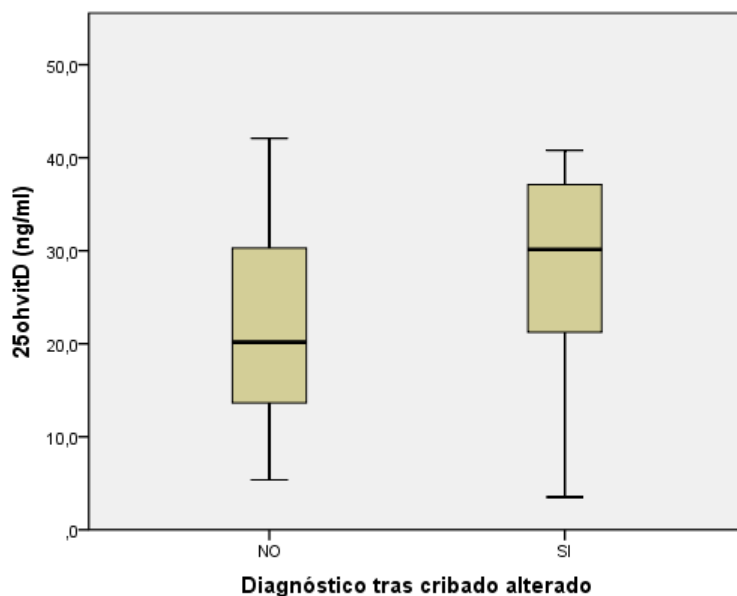


Figura 1. Diagnóstico FQ tras cribado alterado y niveles medios de Vitamina D. N=35 (p 0,11)

Limitaciones y fortalezas

Se trata del primer estudio de DMO realizado en población pediátrica afectada de FQ en Aragón. Todos los pacientes incluidos son controlados en la misma unidad y las densitometrías óseas han sido realizadas por el mismo equipo, por lo que disminuyen la variabilidad.

Este estudio presenta algunas limitaciones metodológicas como el bajo tamaño muestral (35 pacientes), el diseño retrospectivo y la adquisición de datos de un único centro.

En cuanto a las limitaciones técnicas no tenemos recogidas escalas clínicas de valoración de la calidad de vida, ni un completo estudio de metabolismo fosfo-cálcico. Se dispone de un único estudio poblacional de densidad mineral ósea en población pediátrica en España, con pocos pacientes por grupo de edad, lo que dificulta la interpretación y comparación de los resultados obtenidos en Z-score DMO. Este hecho podría haberse compensado con la inclusión de un grupo control en nuestra misma población, pero sin FQ.

Los pacientes con FQ asocian con mayor frecuencia menor talla y edad ósea retrasada, pero el método de ajuste por Z-score de talla propuesto por *Zemel et al*, no ha sido validado para la población española y se ha previsto para escáneres DXA Hologic®, por lo que no ha sido utilizado en este estudio.

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio en niños y adolescentes aragoneses con FQ se encuentra una media de Z-score DMO L2-L4 variable según el método de ajuste utilizado. Es de -0,37 en el calculado por software, de -0,65 según edad cronológica y sexo, -0,48 calculado en función de edad ósea y de -0,55 por estadio puberal de Tanner; todas estas medias de Z-score son normales pero menores que las de la población general de referencia. En España, las referencias que se utilizan en población pediátrica provienen de un estudio realizado por *Yeste et al.* en 1994, en el que se reclutaron 540 niños y adolescentes sanos (14, 26, 44). No son un estándar muy preciso, ya que hay pocos pacientes (incluso menos de 4) para determinados grupos de edad y sexo, además tienden a infraestimar la DMO. Sería muy beneficioso la realización de nuevos estudios poblacionales más amplios que permitan mejorar las comparaciones.

Los porcentajes de pacientes con DMO disminuida para la edad (Z-score \leq -2) varían entre un 14,3% según si se valora para edad cronológica y un 8,6% si es para edad ósea. La forma más fiable posiblemente sea la ajustada a edad ósea en lugar de cronológica, utilizando las referencias de las que disponemos en población pediátrica española previamente mencionadas.

Comparando los resultados con un estudio en población muy similar también español realizado por *Tormo et al.* en 2013 que incluía una muestra de 45 pacientes con FQ entre 2 y 20 años (media de edad 12 años) en los que se valoró Z-score DMO L2-L4 con mismo equipo de densitometría que en nuestro caso. Se obtenían un Z-score medio de DMO para edad de -1,12, con un 22% con DMO disminuida para la edad y un 42% con Z-score entre -1 y -2DS, siendo estos resultados peores que los encontrados en el presente estudio (36).

En general los resultados de este estudio son mejores que en estudios previos, ya que la prevalencia de baja densidad media para la edad en niños y adolescentes con FQ se ha estimado entre el 9 y 38% (12). La comparación con otros estudios resulta difícil, ya que en muchos de ellos las mediciones se realizan de cuerpo entero menos cabeza o a nivel lumbar pero en localización L1-L4 en lugar de L2-L4 (32) y con equipos de densitometría diferentes al que se ha utilizado en este estudio (31). Además, también encontramos que algunos autores corrigen Z-score DMO según altura, siendo esto acorde a las últimas recomendaciones de la ISCD de 2013 (30). Los Z-score se expresan únicamente para la edad, sexo y etnia, sin realizar ajuste por altura, pudiendo suponer una limitación metodológica. Sin embargo, no existe un método estandarizado de ajuste por altura para población española, y las formas de realizarlo utilizan datos conseguidos de otros equipos diferentes de densitometría (Hologic®).

Existen trabajos en los que obtienen mejores resultados de DMO en pacientes con FQ. En el estudio de *Donadio et al.* de 2013 realizado en Brasil en 2013 en 25 enfermos con edades comprendidas entre los 6 y 18 años, obtenían una media de Z-score DMO L1-L4 de $0,1 \pm 1$ ajustado por edad, sexo y talla, con ningún paciente por debajo de $\leq -2DS$ (31). En otro realizado por Sharma et al. con equipo de densitometría Lunar® obtenían medias Z-score DMO $-0,28 \pm 1,38$. En este último trabajo se realizó posteriormente un seguimiento longitudinal en el que se objetivó que los pacientes que no ganaban peso de manera apropiada durante el periodo de crecimiento, también fracasaban en la adquisición de masa ósea, empeorando sus resultados iniciales (32). Podría resultar de interés la repetición de la DXA según la periodicidad establecida (Si Z-score DMO está > -1 cada 5 años, entre -1 y -2 cada 2 años y si ≤ -2 o si el niño ha tenido fracturas con traumatismo de bajo impacto anual), y compararlo con la evolución de otros parámetros antropométricos o de función pulmonar, para asegurar la adquisición de un buen pico de masa ósea. En los pacientes que se han descrito a lo largo del trabajo un 85,7% presentan percentiles de IMC que se encuentran clasificados en la forma de riesgo nutricional, por lo que podría ser de utilidad realizar un análisis más exhaustivo como se realizó en el de *Sharma et al.*

En la muestra a estudio, los pacientes no han presentado fracturas clínicamente significativas, por lo que ninguno es diagnosticado de osteoporosis. En el estudio de *Paccou et al.* realizado en adultos afectados de FQ presentaban una prevalencia media de osteoporosis del 24%, 38% de osteopenia con un 14% de fracturas vertebrales y un 19,7% de fracturas no vertebrales (39). Este estudio da una idea de la prevalencia nada desdeñable de osteoporosis y de fracturas en población adulta afecta de FQ. Es un problema importante, del que se derivan aumentos en la morbimortalidad y repercusiones graves como la contraindicación relativa en algunos centros a la realización de trasplante pulmonar.

Se describe que es la enfermedad ósea es más frecuente en mujeres (34), en la muestra analizada se encuentran Z-score $< -2DS$ ajustado a edad cronológica y edad ósea en proporción similar para hombres y mujeres.

Se ha encontrado correlación positiva y estadísticamente significativa entre DMO (g/cm^2) y edad cronológica (años), peso (Kg), talla (cm), IMC (Kg/m^2) y superficie corporal. En estudio de *Smith et al.* se encontró misma asociación con DMO e IMC y porcentaje de grasa corporal.

También se encuentra relación entre la DMO y la función pulmonar medida con espirometría con FEV1 (L), FVC (L) en el estudio de Smith et al. y Bravo et al. entre otros (37,40).

Se ha encontrado correlación entre los niveles de 25 hidroxivitamina D con CMO y DMO. La mediana de dosis diaria total de vitamina D es de 2000 UI siendo acorde a las recomendaciones generales para estos pacientes (7). Sin embargo, a pesar de la suplementación el 59,4% tenían niveles de 25 hidroxivitamina D menores de los recomendados (<30 ng/ml). En un estudio realizado en población pediátrica sana en Zaragoza entre 2014 y 2016 mostró una media de 25-hidroxivitamina D de $26,07 \pm 7,11$ ng/ml, con un 72,9% con niveles insuficientes. Estos resultados son incluso peores que los que se presentan en la muestra recogida de FQ, pudiendo explicarse parcialmente, ante la no suplementación rutinaria ni el control periódico de este parámetro en población general (44). Con respecto a los resultados encontrados en población pediátrica con FQ el estudio multicéntrico de *González Jiménez et al.* objetivaba niveles insuficientes de vitamina D en el 65% de los casos, encontrando niveles mejores en pacientes con menor edad, que habían sido diagnosticados por cribado y con una relación inversa de los niveles con el número de colonizaciones pulmonares (45). Los datos analizados muestran resultados similares, se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la existencia de colonización crónica y los niveles de 25 hidroxivitamina D. Además de encontrarse asociación con variables espirométricas como habían sido descritas en pacientes adultos en estudio NHANES III en el que los adultos jóvenes con niveles elevados de vitamina D tenían mejor función pulmonar (45). Aunque no son estadísticamente significativos, las medias de pacientes diagnosticados por cribado son mejores estando en rango de suficiencia ($30,68 \pm 16,9$ ng/ml) mientras que los no diagnosticados por cribado tenían media en rango insuficiente ($21,85 \pm 12,79$ ng/ml).

En cuanto a otros factores descritos como de riesgo para la afectación ósea en esta enfermedad en la muestra estudiada. Solo el 14,3% de los pacientes se encuentran en objetivo de IMC (entre p50 y 85), estando un 2,9% por debajo incluso de los valores normales para población general, a pesar del adiestramiento nutricional y el control estrecho de estos pacientes. El 74,3% presentan insuficiencia pancreática en tratamiento con enzimas dosificadas según grado de esteatorrea, aunque no hemos encontrado asociación significativa con variables densitométricas.

El ejercicio físico es considerado hasta el momento uno de los factores más importantes en la adquisición de una masa ósea adecuada. No se ha evaluado ni cuantificado la actividad física que realizaban los pacientes de la unidad, pero la asociación está descrita previamente en la literatura (12).

Aunque inicialmente silentes, las consecuencias de la enfermedad ósea en FQ pueden ser importantes a largo plazo. Todavía queda mucho por investigar en esta área de conocimiento, sobre todo en pacientes pediátricos. Al no existir un tratamiento realmente eficaz una vez instaurada la enfermedad, lo más importante continúa siendo la prevención, tratando de optimizar la adquisición del pico de masa ósea. La promoción del ejercicio físico en estos pacientes, así como asegurar un estado nutricional y de función pulmonar adecuado es fundamental en el abordaje multidisciplinar de los mismos.

Líneas de investigación

El tratamiento del defecto CFTR con fármacos como Ivacaftor podría suponer también una mejora en la densidad mineral ósea de estos pacientes, como ya se ha visto que ocurre en la enfermedad hepatobiliar asociada a la enfermedad (11). Para llegar a conclusiones se necesita un mayor tamaño muestral y tiempo de tratamiento más prolongado.

Sería interesante realizar un seguimiento posterior de los pacientes analizados, realizando un estudio más amplio nutricional incluyendo encuestas dietéticas y de actividad física y también incluyendo un estudio completo de metabolismo fosfo-cálcico.

8. CONCLUSIONES

- La enfermedad ósea asociada a la fibrosis quística puede suponer un aumento importante de la comorbilidad en el adulto.
- Tiene una etiología multifactorial. Algunos factores como la realización de ejercicio, el mantenimiento de un estado nutricional y de función pulmonar adecuados son parcialmente modificables y deben optimizarse en la infancia-adolescencia, al ser este un momento crucial en la adquisición de masa ósea.
- La valoración de la masa ósea debe incluirse dentro de los exámenes complementarios de los pacientes con FQ.
- La prueba de elección para valorar la masa ósea en niños es la densitometría radiológica dual de doble energía (DXA). Los valores de densidad mineral ósea (DMO) medidos deben expresarse en términos de Z-score y nunca en T-score al tratarse de población todavía en crecimiento. Se considera que la DMO está disminuida para la edad si el Z-score es <-2 .
- El diagnóstico de osteoporosis en pediatría no se puede realizar en base a criterios únicamente densitométricos, en ausencia de clínica significativa de fracturas.
- En población española son necesarios estudios más amplios para obtener parámetros de referencia poblacionales más adecuados.
- En el presente estudio no existen pacientes con criterios de osteoporosis. El 14,3% según edad cronológica y el 8,6% según edad ósea presentan DMO disminuida para la edad. Estos resultados son similares e incluso mejores que otros descritos en pacientes pediátricos con esta enfermedad.
- Casi el 60% presentan niveles insuficientes de vitamina D pese a recibir suplementación adecuada.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Egan ME, Green DM, Voynow JA. Fibrosis quística. En: Kliegman R, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, editores. Nelson Tratado de Pediatría. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2196-211.
2. Gartner S, Salcedo A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2017;1:299-319.
3. Martín de Vicente C, García Romero R, Martínez de Zabarte J, Cenarro Guerrero T. Test del sudor. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2015;8(2):87-9.
4. Valcárcel-Nazco C, Oliva Hernández C, Velasco González V, Cuéllar Pompa L, Castilla I, Vallejo-Torres L, Serrano-Aguilar P. Coste efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
5. Villaverde-Hueso A, Sánchez-Díaz G, Molina-Cabrero FJ, Gallego E, de la Paz MP, Alonso-Ferreira V. Mortality due to cystic fibrosis over a 36-year period in Spain: Time trends and geographic variations. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(1):1-12.
6. Ruiz de Valbuena M. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral.* 2016;XX(2):119-27.
7. Baker RD, Coburn-Miller C, Baker SS. Cystic fibrosis: nutritional issues. En: Hoppin AG, ed. UpToDate, Waltham, MA, 2019.
8. Villanueva G, Marceniuk G, Murphy MS, Walshaw M, Cosulich R. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;359:j4574.
9. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009;71(6):481-2.
10. Vázquez Cordero C, Baranda García F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno R, García Novo M, eds. Tratado de fibrosis quística. 1º ed. España: Justim; 2012. p. 109-22.
11. Martín de Vicente C, García Romero R. Efectividad de ivacaftor en la fibrosis quística: mejoría de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios. *Med Clin.* 2019.
12. Madruga Acerete D, Girón Moreno RM. Alteración de la densidad mineral ósea. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno R, García Novo M, eds. Tratado de fibrosis quística. 1º ed. España: Justim; 2012. p. 385-403.
13. Del Río L. Técnicas de medición ósea en pediatría. *Rev Esp Pediatr.* 2003;59(1):29-46.
14. Yeste D, del Río L, Gussinyé M, Carrascosa A. Densidad mineral ósea en lactantes y niños (0-4 años) a nivel de columna lumbar. Patrones de normalidad. *An Esp Pediatr.* 1998;49(3):248-52.
15. Yeste D, Clemente C, Campos A, Fábregas A, Soler L, Carrascosa A. Osteoporosis en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017;8:73-85.

16. Jakovska T. Analysis of Bone Metabolism in Children with Cystic Fibrosis. *Pril.* 2018;39(1):151-155.
17. Bustabad S. Osteoporosis infantil. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:197-201.
18. Yeste D, Carrascosa A. Valoración e interpretación de la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral.* 2015;XIX(6):436.e1-436.e9.
19. Messina C, Lastella G, Sorce S, Piodi LP, Rodari G, Giavoli C, et al. Pediatric dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: What the clinicians need to know. *Eur J Radiol.* 2018;105:153-61.
20. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):433-41.
21. Chiarpenello J. Diagnóstico de Osteoporosis en Niños. *Actual osteol.* 2011;7(3):185-93.
22. Braun C, Bacchetta J, Reix P. Maladie osseuse liée à la mucoviscidose: mise au point. Insights into cystic fibrosis-related bone disease. *Arch Pediatr.* 2016; 23(8):857-66.
23. Rodríguez Contreras F. Fragilidad ósea. En: Guerrero-Fdez J, González Casado I, editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología pediátrica.* ERGON; 2018. p. 430-46.
24. Tau C. Densitometría ósea en pediatría. *Actual Osteol.* 2006;2(1):26-8.
25. Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20:2-5.
26. Yeste D, del Rio L, Gussinyé M, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOV) en niños y adolescentes a nivel de la columna lumbar y femoral. *Rev Esp Pediatr.* 2003;59(1):113-8.
27. Diaz Curiel M, Botella Serrano B, Garcés Puentes M, Ruiz Moreno M, Turbí Disla C. Densidad mineral ósea en niños y adolescentes medida por absorciometría dual de rayos X. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2000;9(4):137-41.
28. Leonard MB, Zemel BS. Assessment of Bone Mineralization in Children and Adolescents. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2004;2(1):3-18.
29. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265-73.
30. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Höglér W, Mughal MZ, Schönau E, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom assesment Manag Musculoskelet Heal.* 2014;17(2):281-94.
31. Donadio M, de Souza G, Tiecher G, Henzmann-Filho J, Paim T, Ommerding P, et al. Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;89(2):151-7.
32. Sharma S, Jaksic M, Fenwick S, Byrnes C, Cundy T. Accrual of bone mass in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1734-9.

33. Sands D, Mielus M, Umlawska W, Lipowicz A, Oralewska B, Walkowiak J. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv Med Sci.*2015;60(2):315-20. 34.
34. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis- related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(6):547-52.
35. Sheikh S, Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. *J Bone Min Metab.* 2014;33(2):180-5.
36. Tormo R, Infante D. Afectación del contenido mineral óseo en patologías digestivas. *Rev Esp Pediatr.* 2003;59(1):79-84.
37. Smith N, Lim A, Yap M, King L, James S, Jones A, et al. Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis- A retrospective study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;1-7.
38. Putman MS, Baker JF, Uluer A, Herlyn K, Lapey A, Sicilian L et al. Trends in bone mineral density in young adults with cystic fibrosis over a 15 year period. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):526-32.
39. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gosse L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(1):1-7.
40. Bravo P, Balboa P, Torrejon C, Bozzo R, Boza M, Contreras I. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):789-95.
41. Santiago T, Arce C, Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Cole TJ. Valores de referencia para espirometría multiétnicos para toda edad GLI-2012 Valores de referencia para espirometría multiétnicos para toda edad GLI-2012 Ventajas Consecuencias. 2012; Disponible en: <https://www.ers-education.org/Irmedia/2012/pdf/266694.pdf>
42. Del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res.* 1994;35(3):362-6.
43. Ellis KJ, Shypailo RJ (2001) Body Composition Comparison Data for Children. Retrieved 6/21/2019 from the Baylor College of Medicine, Children's Nutrition Research Center, Body Composition Laboratory Web Site: <http://www.bcm.edu/bodycomplab/Applications/zscrmainpage.htm>
44. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, de Arriba Muñoz A, Rodríguez Martínez G, Labarta Aizpún JI. Deficiencia de vitamina D en niños aragoneses sanos. *Nutr Hosp.*2018;35 (4):782-788.
45. González Jiménez D, Muñoz Codoceo R, Garriga García M, Molina Arias M, Álvarez Beltrán M, García Romero R, et al. Vitamina D y colonizaciones pulmonares crónicas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística. *Nutr Hosp.* 2015;32(4):1629-1635.

10. ANEXOS

ANEXO 1- ESCALAS Y TABLAS DE REFERENCIA UTILIZADAS

Criterios diagnósticos de osteoporosis o baja masa ósea o densidad mineral ósea en niños y adolescentes (19)

Osteoporosis	Baja masa ósea o densidad mineral ósea
Una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o antecedente traumático. o Z-score DMO \leq -2 DS e historia de fracturas (al menos una de las siguientes): <ul style="list-style-type: none">- Dos o más fracturas huesos largos antes de los 10 años.- Tres o más fracturas de huesos largos hasta los 19 años.	Z-score DMO \leq -2 DS

En adultos la OMS establece criterios en función de T-score: osteopenia entre -1 y -2,5 DS y osteoporosis DMO \leq -2.5 DS

Diferencias Z-score y T-score DMO

Z-score DMO: densidad mineral ósea expresada en número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la media DMO de otros individuos de misma edad, sexo y raza.

$$\text{Z-score} = (\text{DMO} - \text{DMO esperada}) / \text{DS esperada}$$

T-score: masa ósea expresada en número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la DMO media de las personas del mismo sexo y raza a la edad de pico masa ósea.

$$\text{T-score} = (\text{DMO} - \text{DMO media adulto joven sexo y edad}) / \text{DS esperada}$$

Se incluyen a continuación las tablas con valores de referencia L2-L4 para población española *Yeste et al.* con crecimiento normal, que han permitido el cálculo de Z-score (14,26).

CMO, DMO lumbar L2-L4 en niños entre 0-4 años

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)	
		M	DE	M	DE
0 - 1,5 meses	5	1,20	0,69	0,20	0,05
1,5 - 3 meses	5	1,02	0,72	0,24	0,05
3 - 6 meses	8	1,40	0,85	0,23	0,03
6 - 12 meses	8	1,60	1,15	0,29	0,07
12 - 18 meses	6	1,56	1,46	0,34	0,04
18 - 24 meses	8	2,87	1,99	0,45	0,06
24 - 30 meses	10	2,95	1,77	0,50	0,08
30 - 36 meses	6	3,38	2,16	0,49	0,09
36 - 42 meses	6	2,85	0,25	0,52	0,07
42 - 48 meses	7	3,65	0,75	0,59	0,04

**Medido en gramos de hidroxapatita.*

CMO, DMO lumbar L2-L4 en niños y adolescentes entre 4-21 años

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)	
		M	DE	M	DE
4 - 5 años	11	4,205	1,01	0,620	0,07
5 - 6 años	16	4,838	0,57	0,640	0,08
6 - 7 años	9	6,088	0,70	0,670	0,08
7 - 8 años	9	6,647	1,14	0,700	0,08
8 - 9 años	13	7,183	0,80	0,710	0,08
9 - 10 años	12	7,390	0,72	0,735	0,08
10 - 11 años	8	7,330	0,89	0,750	0,09
11 - 12 años	10	7,906	0,74	0,785	0,10
12 - 13 años	13	8,812	1,13	0,865	0,10
13 - 14 años	7	10,372	2,68	0,960	0,10
14 - 15 años	9	12,618	3,42	1,050	0,10
15 - 16 años	14	14,822	4,35	1,110	0,10
16 - 17 años	10	16,521	2,61	1,150	0,11
17 - 18 años	6	18,076	3,15	1,170	0,11
18 - 19 años	20	19,039	3,22	1,190	0,10
19 - 20 años	17	22,892	1,61	1,210	0,12
20 - 21 años	31	23,011	3,36	1,220	0,12

CMO, DMO lumbar L2-L4 en niñas entre 0- 4 años

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)	
		M	DE	M	DE
0 - 1,5 meses	4	1,01	0,46	0,17	0,02
1,5 - 3 meses	5	1,57	0,73	0,21	0,05
3 - 6 meses	5	1,54	0,91	0,26	0,03
6 - 12 meses	13	2,36	1,33	0,29	0,05
12 - 18 meses	10	2,46	1,62	0,40	0,06
18 - 24 meses	7	2,83	1,98	0,41	0,11
24 - 30 meses	13	3,31	1,97	0,44	0,06
30 - 36 meses	7	4,04	2,89	0,49	0,10
36 - 42 meses	7	4,13	2,34	0,55	0,04
42 - 48 meses	7	3,34	0,47	0,57	0,06

**Medido en gramos de hidroxapatita.*

CMO, DMO lumbar L2-L4 en niñas y adolescentes entre 4-21 años

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)	
		M	DE	M	DE
4 - 5 años	6	3.663	0,50	0,620	0,07
5 - 6 años	14	4.476	0,46	0,640	0,08
6 - 7 años	8	5.055	0,68	0,670	0,08
7 - 8 años	12	5.477	0,68	0,700	0,08
8 - 9 años	9	5.255	0,83	0,750	0,08
9 - 10 años	13	7.387	1,21	0,785	0,09
10 - 11 años	15	7.970	0,96	0,820	0,09
11 - 12 años	5	8.728	1,36	0,880	0,09
12 - 13 años	9	10.724	0,94	0,970	0,09
13 - 14 años	6	13.054	2,32	1,070	0,10
14 - 15 años	7	13.722	2,75	1,090	0,10
15 - 16 años	14	13.081	2,15	1,111	0,10
16 - 17 años	9	16.936	4,64	1,130	0,10
17 - 18 años	14	15.376	1,71	1,150	0,11
18 - 19 años	10	15.994	1,82	1,170	0,11
19 - 20 años	6	15.333	1,98	1,185	0,12
20 - 21 años	21	15.834	2,20	1,200	0,12

**Medido en gramos de hidroxapatita.*

Cambios puberales DMO a nivel lumbar L2-L4 en niños y niñas según Tanner

Estadio puberal de Tanner	Niños			Niñas		
	n	M	DE	n	M	DE
II	7	0,740 ^a	0,03	6	0,784 ^e	0,03
III	7	0,802 ^b	0,06	7	0,831 ^f	0,07
IV	7	1,020 ^c	0,09	7	1,029 ^g	0,14
Adultos	31	1,220 ^d	0,12	21	1,200 ^h	0,12

b vs a: p = 0,03; c vs b: p < 0,001; d vs c: p < 0,001.

f vs e: NS; g vs f: p < 0,001; h vs g: p < 0,001.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Diagnóstico según consenso Cystic Fibrosis Foundation en 2013.

- Diagnóstico de ABPA clásica:
 - Deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología.
 - IgE >1.000U/ml, a menos que el paciente esté recibiendo corticoides sistémicos.
 - Pruebas cutáneas positivas a *A. fumigatus* o hallazgo de IgE específica contra *A. fumigatus*.
 - Positividad de precipitinas o IgE específica.
 - Alteraciones radiológicas nuevas que no mejoran tras tratamiento con antibióticos y fisioterapia.
- Criterios diagnósticos mínimos:
 - Deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología.
 - IgE sérica >500U/ml. Si se sospecha ABPA y la IgE está entre 200 y 500U/ml, se recomienda nueva determinación en 1-3 meses.
 - Pruebas cutáneas o IgE específica contra *A. fumigatus* positivas.
 - Una de las siguientes: a) precipitina o IgG sérica contra *A. fumigatus*, o b) alteraciones radiológicas nuevas o recientes que no desaparecen con antibióticos y fisioterapia.

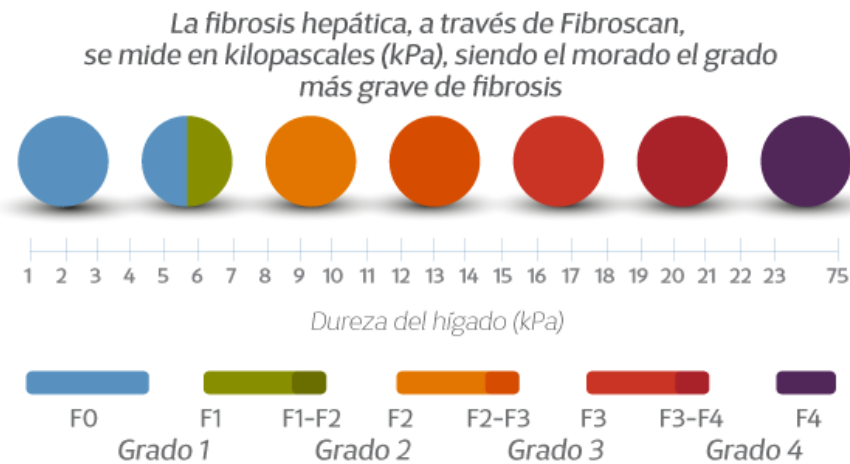
Escala de puntuación Bhalla en TC pulmonar

Sistema de puntuación de TC pulmonares de Bhalla				
	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Grosor peribronquial	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Extensión bronquiectasias (nº de segmentos P)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Extensión de los taponos de moco (nº de segmentos P)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Saculaciones o abscesos (nº de segmentos P)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Generaciones de divisiones bronquiales afectadas	Ausente	> 4ª generación	> 5ª generación	> 6ª generación
Número de bullas	Ausente	Unilateral	Bilateral (no > 4)	> 4
Enfisema (nº de segmentos P)	Ausente	1-5	> 5	-
Colapso-consolidación	Ausente	Subsegmentario	Subsegmento-lobular	-

La mayor suma posible de puntos es 25. Sin embargo, la puntuación global que nos informa acerca del grado de afectación pulmonar se obtiene de restar a 25 el total de puntos que hemos obtenido con la suma de los puntos de los diferentes apartados. Es decir, en la puntuación global, 25 puntos corresponderían al menor daño pulmonar posible y 0 puntos a la mayor gravedad y afectación pulmonar. En caso de que la severidad de las bronquiectasias o el engrosamiento peribronquial no sea uniforme, Bhalla propone que se elija la puntuación más generalizada.

Elastografía hepática

La elastografía estudia la distensión del tejido cuando se aplica un estrés. La elastografía hepática cuantitativa por Fibroscan® distingue los distintos grados de fibrosis en niños con hepatopatía crónica, tiene buena discriminación entre fibrosis significativa ($\geq F2$), severa ($\geq F3$) y cirrosis (F4) y permite monitorizar la progresión de la enfermedad. Se mide en Kpa. Es importante estimar el grado de fibrosis hepática para valorar el pronóstico, establecer la indicación de tratamiento y ver si este es eficaz.



Valores de referencia del laboratorio

HbA1c (%)	4,6-5,8	
Vitamina A (mg/l)	0,3-0,6	
Vitamina E	3-9	
25-OH Vitamina D	Nmol/l*	Suficiente 75-250
	Ng/ml	Suficiente 30-100
Elastasa ($\mu\text{g/g}$)	Normal	200-500
	Insuficiencia	100-200
	Insuficiencia grave	<100
Calprotectina (mg/kg)	180	
Actividad protrombina (%)	80-120	

*Conversión 25-OH vitamina D: nmol/l x0,4=ng/ml

ANEXO 2- DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO MAYORES 12 AÑOS. Existe otro específico para menores de 12 años.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: “Estudio densidad mineral ósea y factores relacionados en pacientes pediátricos afectados de fibrosis quística”

Promotor: DRA. RUTH GARCÍA ROMERO

Tfno: 976765500 Ext (3032)

Centro Hospital Infantil Miguel Servet

1. Introducción: Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Infantil Miguel Servet. Su participación es voluntaria. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar? Se le solicita su colaboración porque su hijo tiene fibrosis quística u otro trastorno relacionado con la proteína CFTR y es controlado en la Unidad fibrosis Quística Hospital Infantil Miguel Servet. En total en el estudio participarán alrededor de 40 pacientes.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio? Tratamos de valorar como se encuentra mineralizado el hueso en pacientes con fibrosis quística y relacionar los resultados obtenidos con otras pruebas realizadas.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar? Como parte del estudio anual se le ha realizado una densitometría ósea de columna lumbar. Se trata de una prueba no invasiva que determina la densidad mineral ósea y la compara con otros pacientes de la misma edad y sexo para conocer si su densidad mineral ósea es normal o está disminuida. Además, se revisará su historia clínica para correlacionar los resultados obtenidos con valores analíticos, espirométricos, peso, altura y pruebas de imagen que se han realizado en el seguimiento de su enfermedad. No se precisarán más visitas adicionales aparte de las de seguimiento.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone? La densitometría ósea no duele, es una prueba parecida a una radiografía, pero utilizando una dosis de radiación mucho menor.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación? Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social. Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales? Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido. En caso de que desee que se destruyan los datos ya recogidos debe solicitarlo expresamente y se atenderá a su solicitud.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Quién financia el estudio? Este proyecto no tiene financiación.

9. ¿Se me informará de los resultados del estudio? Si lo desea se le informará de los resultados del estudio, por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

10. ¿Puedo cambiar de opinión? Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Es suficiente con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

11. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación? En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: “Estudio densidad mineral ósea y factores relacionados en pacientes pediátricos afectados de fibrosis quística u otros trastornos relacionados con la proteína CFTR”

Yo, (nombre y apellidos del tutor del participante)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda).

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante

Fecha:
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: