



Original/*Vitaminas*

# Suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿es suficiente con Aquadek's®?

David González Jiménez<sup>1</sup>, Carlos Bousoño García<sup>1</sup>, Juan José Díaz Martín<sup>1</sup> y Santiago Jiménez Treviño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, AGC de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España.

## Resumen

**Introducción y objetivo:** Conocer si la suplementación un nuevo polivitamínico (Aquadek's®) durante 12 meses es segura y eficaz en pacientes con Fibrosis Quística (FQ).

**Material y Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal y no controlado en pacientes con FQ insuficientes pancreáticos, clínicamente estables, que recibieron suplementación con Aquadek's® (2 comprimidos masticables) durante 12 meses en lugar de su suplementación habitual. Se evaluaron niveles séricos de retinol, betacarotenos, 25 OH vitamina D y  $\alpha$ -tocoferol un año antes, al inicio y tras un año de tratamiento. Análisis estadístico: Pruebas t para datos pareados.

**Resultados:** Se incluyeron 28 pacientes entre 6 y 39 años (mediana 18,5 años). La suplementación con Aquadek's® supuso un incremento en la dosis de vitaminas A y una disminución del número de comprimidos administrados. Al inicio, un 89% presentaban algún tipo de déficit vitamínico: (61% pro-Vitamina A y 54% vitamina D). Tras un año, se produjo un incremento de los niveles de betacarotenos: 160 mcg/l (IC 95% 98-222) ( $p < 0,001$ ) y disminuyó el porcentaje de pacientes con deficiencia de dicha pro-vitamina un 46% (IC 95% 22-64) ( $p < 0,001$ ). La proporción de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D aumentaron un 18% (IC 95% 2-32) ( $p = 0,025$ ). En ningún caso los niveles séricos sobrepasaron los límites indicativos de toxicidad.

**Conclusiones:** La suplementación con Aquadek's® en el formato de comprimidos masticables es segura y eficaz para mantener el estatus de las vitaminas A y E en pacientes con FQ mayores de 6 años, aunque es insuficiente para mantener niveles séricos de 25 OH vitamina D dentro de las recomendaciones para esta enfermedad.

(Nutr Hosp. 2015;31:1625-1632)

DOI:10.3305/nh.2015.31.4.8281

Palabras clave: Vitaminas liposolubles. Betacarotenos. Retinol. 25 OH vitamina D. Fibrosis quística.

## FAT-SOLUBLE VITAMINS SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: IS ENOUGH AQUADEK'S®?

### Abstract

**Introduction and objective:** Evaluate the safety and efficacy of a novel polyvitaminic (Aquadek's®) in patients with Cystic Fibrosis (CF).

**Material and Methods:** Prospective, longitudinal and non-randomized study. CF patients with pancreatic insufficiency and clinically stable were given Aquadek's® (two chewable tablets) daily for 12 months. Serum levels of retinol, beta-carotene, 25 OH vitamin D and  $\alpha$ -tocopherol were evaluated twelve months before, at baseline and 12 months after. Statistical analysis: paired ttests.

**Results:** 28 patients aged 6 to 39 years (median 18.5 years) were included. Aquadek's® supplementation led to an increase in vitamin A dose and a decrease in the number of tablets administered. At baseline, 89% had at least one vitamin deficiency (61% pro-Vitamin A and 54% vitamin D). After one year, serum beta-carotene levels were increases 160 (95% CI 98-222) mcg/l ( $p < 0.001$ ) and decreased the percentage of patients with pro-vitamin A deficiency 46% (95% CI 22-64) ( $p < 0.001$ ). The proportion of patients with vitamin D insufficiency increased 18% (95% CI 2-32) ( $p = 0.025$ ). In any case serum levels exceeded the upper limits used to assess the risk of toxicity.

**Conclusions:** Two daily Aquadek's® chewable tablets are safe and effective for maintaining vitamin A and E status of CF patients older than 6 years, although it is insufficient to normalize serum 25OHvitaminD according to the current recommendations for this disease.

(Nutr Hosp. 2015;31:1625-1632)

DOI:10.3305/nh.2015.31.4.8281

Key words: Fat-soluble vitamins. Crotenoids. Retinol. 25 OH vitamin D. Cystic fibrosis.

## Abreviaturas

FQ: Fibrosis Quística.  
IPE: Insuficiencia pancreática exocrina.  
Md: Mediana.  
RI: Rango intercuartílico.

**Correspondencia:** David González Jiménez.  
C/ Gloria Fuertes N°5 4ªA cp 33204 Gijón Asturias.  
E-mail: Domixixon@gmail.com

Recibido: 23-X-2014.  
Aceptado: 19-XII-2014.

## Introducción

Los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) se encuentran en riesgo de presentar déficit de una o varias vitaminas liposolubles. Este hecho se debe a múltiples factores como son la escasa ingesta oral, la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), la mal absorción de grasas y el elevado estrés oxidativo al que se encuentran sometidos<sup>1</sup>.

Por este motivo reciben suplementación diaria con vitaminas liposolubles desde el momento del diagnóstico. A pesar de ello entre un 15-90%<sup>2,3</sup> presentarán deficiencia de alguna vitamina liposoluble a lo largo de su vida. Este rango tan amplio se debe a las diferencias en el método utilizado para su monitorización así como del tipo de paciente estudiado (estado clínico, tipo de suplementación, edad, estatus pancreático y dosis de vitaminas administradas entre otros).

La principal preocupación de los médicos encargados de estos pacientes a la hora de analizar el estado de las vitaminas liposolubles, ha sido tratar de evitar los trastornos derivados de su deficiencia. Sin embargo estudios recientes nos ponen en alerta sobre la posibilidad de la aparición, no solamente de problemas por defecto sino también de problemas por exceso debido a la elevada ingesta de vitaminas tanto en la dieta como por los suplementos orales<sup>4,5</sup>.

Aquadek's® es un nuevo polivitamínico que reúne vitaminas liposolubles e hidrosolubles con una dosificación adaptada a las actuales recomendaciones en FQ. Estudios recientes en un grupo reducido de 14 pacientes han demostrado un incremento en niveles séricos de vitamina A y E, así como una disminución en los parámetros de estrés oxidativo tras 12 semanas de tratamiento<sup>6,7</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue conocer la seguridad y la eficacia a medio plazo (1 año de tratamiento) de Aquadek's® en el formato de comprimidos masticables en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con FQ.

## Material y métodos

### Diseño

Estudio prospectivo, longitudinal y no controlado en pacientes con FQ mayores de 6 años que recibieron suplementación con Aquadek's® (2 comprimidos masticables) en lugar de su suplementación habitual durante un año. Se compararon los niveles séricos de vitaminas liposolubles un año antes de comenzar la suplementación, al inicio del tratamiento y tras un año de suplementación con el nuevo producto.

### Sujetos de estudio

Criterios de inclusión: pacientes con FQ con edad mayor de 6 años y ausencia de enfermedad pulmonar

activa definida por criterios clínicos: ausencia de tos, fiebre, expectoración o hemoptisis y analíticos: proteína C reactiva < 1 mg/dl. Los pacientes incluidos no podían haber recibido tratamiento antibiótico oral o intravenoso en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento.

### Recogida de datos

Para cada paciente, se recogieron los siguientes datos:

1. Identificación y datos epidemiológicos: fecha de nacimiento, fecha de las visitas (se calculó la edad utilizando la fecha de nacimiento y la fecha de la visita), sexo, genotipo CFTR y forma clínica al diagnóstico.
2. Somatométricos: Se obtuvieron el peso y la talla por la mañana, con el paciente descalzo y en ropa interior, calculando posteriormente el índice de masa corporal (IMC). Todos los datos somatométricos fueron tipificados (puntuación Z) según las referencias de la Fundación Orbegozo<sup>8</sup>. El estado nutricional de cada paciente se clasificó, según los criterios consensuados por las sociedades Norteamericana y Europea de FQ<sup>9,10</sup>. Así, se consideraron desnutridos los pacientes menores de 18 años que presentaron un IMC <P10 y los adultos que presentaron un IMC <19 kg/m<sup>2</sup>. Se consideró estado nutricional óptimo en los niños que presentaron un IMC ≥P50, en los varones adultos que presentaron un IMC ≥23 kg/m<sup>2</sup> y en mujeres adultas que presentaron un IMC ≥22 kg/m<sup>2</sup><sup>11</sup>.
3. Microbiota de las colonizaciones bacterianas de las secreciones respiratorias mediante cultivo convencional. Se consideró colonización crónica si durante los 6 meses previos al tratamiento, se obtuvieron al menos 3 cultivos positivos del mismo germen separados al menos un mes<sup>12</sup>.
4. Dosis de vitaminas y función pancreática: La dosis diaria que recibían los pacientes de vitaminas A, E y D se cuantificó en forma de UI/día, salvo para la vitamina A que se expresó también en forma de actividad equivalente del retinol (RAE)<sup>13</sup>. La función pancreática se estudió mediante los niveles de Elastasa-1(E-1) en heces. Se consideraron insuficientes pancreáticos aquellos cuya E-1 fecal era inferior a 200 mcg/g de heces<sup>14</sup>.
5. Determinaciones analíticas por métodos automatizados: Niveles de vitaminas liposolubles. Se cuantificaron los niveles de vitamina A en forma de retinol sérico y betacarotenos, la vitamina E en forma α-tocoferol sérico y la vitamina D en forma de 25 OH vitamina D sérico. Los valores de retinol, betacarotenos y α-tocoferol se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los niveles de 25 OH vitamina D fueron determinados mediante radioinmunoensayo.

Para la categorización de los niveles de las vitaminas A y E se utilizaron los rangos de normalidad del laboratorio Reference (betacarotenos 100-850 mcg/l, retinol 30-100 mcg/dl y alfatocofeol 3-15 mcg/ml en menores de 18 años y 5-20 mcg/ml en los adultos). La vitamina D se clasificó según las recomendaciones de la Fundación para la FQ (30-100 ng/ml)<sup>15</sup>.

### Análisis estadístico de los resultados

Los datos recogidos fueron exportados a un programa estadístico de manejo de datos (STATA versión 13.0).

Se aplicaron técnicas estadísticas básicas del análisis descriptivo para el estudio. Se aplicaron pruebas t de dos colas para comparación de medias de 2 grupos, así como ANOVA de un factor y pruebas post-hoc de Bonferroni para la comparación de medias de tres o más grupos. Para comparaciones de medias entre las 3 visitas se aplicaron pruebas t para datos apareados.

Para comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi cuadrado.

En el caso de que algunas de las variables incumplieran alguno de los requisitos de normalidad, fueron aplicadas pruebas no paramétricas.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaron valores de  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se reunió un grupo de 28 pacientes con FQ de entre 5 y 39 años de edad (mediana 18,5), el 39% de ellos eran varones. En la tabla I se recogen las principales características de los pacientes al inicio del tratamiento.

No se encontraron diferencias en las dosis de vitaminas administradas durante el año previo al tratamiento. La suplementación con Aquadek's<sup>®</sup> supuso una disminución del número de comprimidos administrados:  $2,19 \pm 0,4$  vs  $3,4 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ), así como un incremento en la dosis de vitamina A: mediana (Md) 375 rango intercuartílico (RI) 375-1502 vs 1273 mcg RAE/día ( $p = 0,006$ ). No se produjeron modificaciones en las dosis de vitaminas D y E, aunque con el nuevo polivitamínico la vitamina D se administró en forma de vitamina D3. En la tabla II se recogen las dosis de vitaminas administradas durante el año previo, al inicio del tratamiento y un año después.

Al inicio, el 89% presentaban algún tipo de déficit vitamínico. Un 61% de los pacientes eran deficientes en pro-Vitamina A (betacarotenos), un 54% en vitamina D, un 39% en vitamina A (retinol) y 11% en vitamina E. En la tabla III y en la figura 1 se recogen los niveles séricos de vitaminas liposolubles A, D y E una año antes, al inicio y 12 meses después del tratamiento. No se encontraron diferencias en los niveles séricos ni en la proporción de pacien-

tes con déficit de vitaminas durante el año previo al tratamiento. Tras un año de Aquadek's<sup>®</sup>, se produjo una disminución del número de déficits vitamínicos por paciente: 1,64 (IC 95% 1,29-2) vs 1,11 (IC 95% 0,82-1,39) ( $p < 0,001$ ). Así como, un incremento de los niveles de betacarotenos: 160 mcg/l (IC 95% 98-222) ( $p < 0,001$ ) y una disminución del porcentaje de pacientes con deficiencia de dicha pro-vitamina un 46% (IC 95% 22-64) ( $p < 0,001$ ). Los niveles de 25 OH vitamina D permanecieron estables, sin embargo la proporción de pacientes con niveles  $< 30$  ng/ml aumentó un 18% (IC 95% 2-32) ( $p = 0,025$ ). Aunque no se produjeron incrementos estadísticamente significativos en los niveles de vitamina E, tras un año de tratamiento solamente un paciente tenía niveles de  $\alpha$ tocofeol por debajo de los valores de referencia utilizados. En ningún caso los niveles séricos sobrepasaron los límites utilizados para evaluar el riesgo de toxicidad (Fig. 2).

**Tabla I**

Principales características y datos antropométricos de los 28 pacientes analizados al inicio del tratamiento

Item	Valor
Sexo	17 (61 %) F; 11 (39 %) M
Edad (Mediana (Rango Intercuartílico))	18,5 (13,2 ; 26,3) años
Grupos edad	
-Pediátrica (<18 años)	13 (46%)
-Adultos ( $\geq 18$ años)	15 (54%)
Mutación CFRT	
-Homocigoto Delta F	12 (43%)
-Heterocigoto Delta F	13 (46%)
-Otras mutaciones	3 (11%)
IMC (Mediana (Rango Intercuartílico))	
-Menores de 18 años	-0,49 (-0,83 ; -0,19) z score
-Mayores o iguales de 18 años	22,3 (18,6 - 23,2) kg/m <sup>2</sup>
Estado nutricional	
-Desnutridos	4 (14%)
-Normonutridos	24 (86%)
-Optimo	9 (32%)
Colonizaciones pulmonares	
-Pseudomona Aeruginosa	3 (11%)
-MRSA*	8 (29%)
-Otros	7 (24%)
-No colonizado	10 (36%)

\*MRSA: Staphylococcus Aureus meticilin resistente.

**Tabla II**

*Dosis de vitaminas liposolubles A, D y E administradas durante el año previo, al inicio del tratamiento y un año después. Los dosis de vitamina D se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las de las vitaminas A y E como mediana y rango intercuartílico entre paréntesis*

	12 meses antes	Inicio del tratamiento	12 meses después
Vitamina A (Mcg RAE)	375 (375-1502)	375 (375-1502)	1273 (1273-1273)*
Vitamina D (UI/ Día)			
Vitamina D2	840 $\pm$ 740	840 $\pm$ 740	0*
Vitamina D3	367 $\pm$ 463	375 $\pm$ 459	1057 $\pm$ 501*
Total	1208 $\pm$ 662	1215 $\pm$ 653	1057 $\pm$ 501
Vitamina E (UI/ Día)	200 (200-200)	200 (200-200)	167 (167-167)

\*  $p < 0,05$  comparado con las dosis de vitaminas al inicio del tratamiento

**Tabla III**

*Niveles séricos de vitaminas liposolubles A D y E una año antes, al inicio y 12 meses después del tratamiento con Aquadek's®. Los resultados se expresan como media e IC 95% entre paréntesis*

	12 meses antes	Inicio del tratamiento	12 meses después
Betacaroteno (mcg/l)	110 (67 - 153)*	114 (73 - 155)*	274 (201 - 347)
Retinol (mcg/dl)	38 (33 - 43)	38 (33 - 44)	43 (36 - 47)
25 Oh vitamina D (mg/ml)	24 (20 - 28)	29 (24 - 34)	27 (23 - 30)
Tocoferol (mcg/ml)	9.4 (7.9 - 10.9)	9.0 (7.6 - 10.5)	10.0 (8.7 - 11.3)

\*  $p < 0,05$  comparado con los niveles 12 meses después del inicio del tratamiento

## Discusión

En nuestro estudio hemos observado como la suplementación con Aquadek's® en el formato de comprimidos masticables durante un año, permite mantener niveles óptimos de vitaminas A y E en pacientes con FQ mayores de 6 años. Sin embargo es insuficiente para mantener niveles séricos de 25 OH vitamina D dentro de las recomendaciones actuales para esta enfermedad.

La seguridad y eficacia de este polivitamínico ha sido previamente estudiada a corto plazo y en series con un número limitado de pacientes, diversos grupos etarios y distintas formulaciones del producto. Pappas y cols<sup>16</sup> en 10 pacientes entre 8 y 45 años a los que se administraron 10 cc de Aquadek's® durante 56 días observaron un incremento de los niveles séricos de betacarotenos, coenzima Q10 y gamma tocoferol. Posteriormente Sagel y cols<sup>6</sup> con un seguimiento de 12 semanas, obtuvieron resultados similares en 14 pacientes de edades comprendidas entre los 10 y 23 años. En ambos estudios no se produjeron modificaciones en los niveles séricos de vitamina D ni en el resto de parámetros analizados.

Independientemente de los cambios en la formulación con respecto al uso de polivitamínicos convencionales (incremento en la dosis de vitamina A en forma

de betacarotenos, administrar la vitamina D en forma de vitamina D3 o la vitamina E como mezcla de tocoferoles...), este nuevo polivitamínico permite disminuir el número de comprimidos a ingerir diariamente, circunstancia que se pone de manifiesto en nuestro estudio y que debería facilitar la adherencia al tratamiento. En algunas series ésta no llega al 50% en los pacientes con FQ y es todavía más acusada para determinados tipos de tratamiento como los suplementos vitamínicos en determinados grupos etarios como los adolescentes y adultos<sup>17,18</sup>.

## Vitamina A

La deficiencia de vitamina A es frecuente en los pacientes con FQ. Hasta un 50% de los mismos presentan niveles de retinol por debajo de 20 ng/ml en el momento del diagnóstico<sup>19</sup> y prácticamente la totalidad de los mismos tendrán niveles bajos de betacarotenos en algún momento de su enfermedad<sup>20</sup>. Sin embargo estudios recientes alertan sobre la posibilidad de la aparición, no solamente de problemas por defecto sino también de problemas por exceso debido a la elevada ingesta de vitamina A<sup>4,5</sup>.

La vitamina A puede encontrarse en la dieta de dos formas: preformado (retinol) o provitamina A (caro-

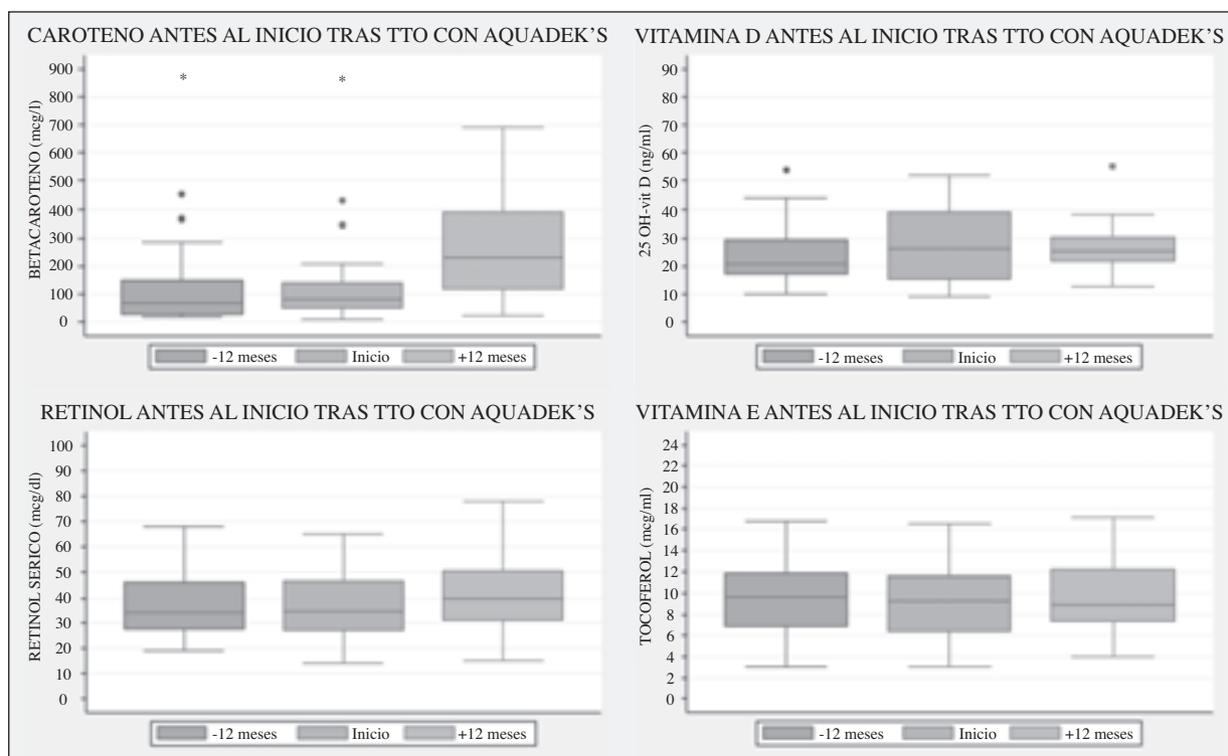


Fig. 1.—Niveles séricos de vitaminas liposolubles el año previo, al inicio y un año después del tratamiento con aquadek's®.  
\* $p < 0,05$  comparado con los niveles 12 meses después del inicio del tratamiento.

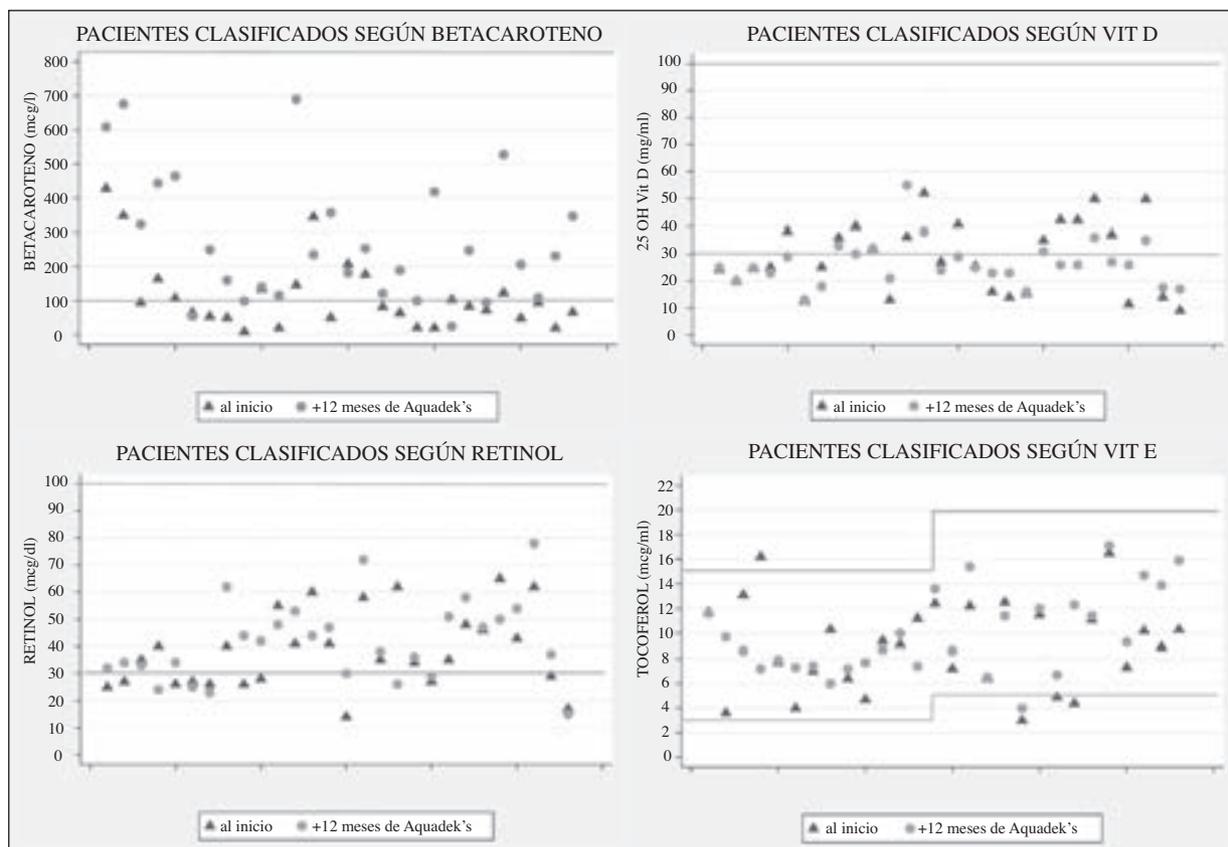


Fig. 2.—Niveles séricos de vitaminas liposolubles al inicio y tras 12 meses de tratamiento con Aquadek's®. Las líneas rojas superior e inferior representan los límites utilizados para evaluar el riesgo de toxicidad y deficiencia.

tenoides). Aproximadamente el 90% de la ingesta de retinol se absorbe en el organismo mientras que los carotenoides deben ser metabolizados a retinol por lo que su absorción es menor. El ratio de conversión a retinol es proporcional a la ingesta de betacarotenos, de esta forma se explica el menor riesgo de toxicidad cuando la vitamina A se administra mayoritariamente en forma de provitamina A<sup>21</sup>.

En nuestros pacientes la utilización del nuevo polivitamínico supuso un incremento en la dosis recibida de vitamina A (más del 90% en forma de carotenoides). Tras su administración observamos una elevación significativa de los niveles séricos de betacarotenos, mientras que los niveles de retinol se mantenían constantes o experimentaban una ligera subida, siempre alejados de los niveles considerados como tóxicos en esta entidad. De esta forma disminuyó el porcentaje de pacientes con deficiencia de vitamina A sin incrementar el riesgo de toxicidad.

Más allá de la mejoría en los niveles séricos, la optimización del estatus de la vitamina A que hemos observado, puede ser muy beneficiosa a nivel pulmonar para estos pacientes. Distintas publicaciones han encontrado asociación positiva entre los niveles de algunos antioxidantes como el retinol y los betacarotenos con la función pulmonar<sup>22-24</sup> así como una asociación inversa con las sobreinfecciones pulmonares<sup>25</sup>. Sadowska-Woda y cols<sup>7</sup> en 50 pacientes entre 7-17 años demostraron como la suplementación con Aquadek's<sup>®</sup> en distintos formatos reduce significativamente diversos marcadores de estrés oxidativo como el ácido malondialdehído y la actividad de la enzima superóxido dismutasa plasmática. Esta mejoría está relacionada con el estatus de los antioxidantes (tocoferol y betacaroteno principalmente) y se asocia a un ligero incremento en la función pulmonar<sup>6</sup>.

### Vitamina D

Entre un 40 y 90% de los pacientes con FQ tienen niveles séricos de vitamina D insuficientes (<30 ng/ml)<sup>26,27</sup>, mientras que aproximadamente un 15-20% presentan cifras inferiores a 15 ng/ml<sup>3</sup>. Son múltiples los factores que explican esta circunstancia: ingesta insuficiente de vitamina D, menor absorción debido a la insuficiencia pancreática, alteraciones en la hidroxilación hepática<sup>28</sup>, disminución de la proteína transportadora de la vitamina D<sup>29</sup>, así como disminución de la síntesis por menor exposición solar<sup>30</sup>.

La vitamina D3 (colecalfiferol) ha desplazado a la vitamina D2 (ergocalciferol) como forma de administración de vitamina D tanto para el tratamiento como para la suplementación en los pacientes con FQ. La vitamina D3 es capaz de elevar más y mantener de forma más prolongada los niveles séricos de vitamina D que la vitamina D2<sup>31</sup>. Khazai y cols compararon la eficacia de la utilización de vitamina D3, D2 y radiación ultravioleta en el tratamiento de pacientes fibró-

tics adultos con déficit de vitamina D. A igualdad de dosis, la vitamina D3 se mostró como el tratamiento más eficaz<sup>32</sup>.

Antes de la suplementación con el nuevo polivitamínico más de la mitad de la dosis de vitamina D que recibían nuestros pacientes era en forma de vitamina D2. Con el cambio a Aquadek's<sup>®</sup> toda la vitamina D se administró en forma de colecalfiferol, sin embargo la dosis total era similar o inferior a la que recibían previamente. Este es uno de los motivos que justifican el incremento del porcentaje de pacientes con niveles séricos de 25 OH vitamina D insuficientes tras un año de tratamiento.

Los posibles efectos beneficiosos de esta vitamina para el metabolismo mineral óseo<sup>33</sup>, el retraso en la aparición de los trastornos glucídicos<sup>34</sup> y la disminución de sobreinfecciones pulmonares<sup>35</sup>, han conducido a la Fundación Norteamericana de FQ a recomendar para estos pacientes mantener niveles de 25 OH vitamina D por encima de 30 ng/ml<sup>15</sup>. Como demuestra nuestro estudio, la formulación del Aquadek's<sup>®</sup> es evidentemente insuficiente y obliga en la gran mayoría de los casos a añadir dosis extra de vitamina D. Sin embargo, el incremento de la dosis puede no ser siempre suficiente para alcanzar el objetivo<sup>36</sup> y debe ir acompañado de otras medidas como aumentar la exposición solar, mejorar la adherencia al tratamiento vitamínico y optimizar el tratamiento enzimático sustitutivo.

### Vitamina E

La vitamina E es un potente antioxidante que tiene como función principal prevenir y evitar el daño de las membranas celulares<sup>37</sup>. El porcentaje de pacientes con FQ que desarrollaran deficiencia de vitamina E varía de unos estudios a otros, y depende de la medida utilizada para su definición y la edad de los pacientes incluidos. Feranchak y cols<sup>3</sup>, utilizando el *ratio*  $\alpha$ -tocoferol/lípidos totales en una muestra de 127 niños diagnosticados mediante screening neonatal, demostró existencia de déficit de vitamina E en el 24% y en el 6% a los 10 años de seguimiento. Huang y cols<sup>38</sup>, comparando una muestra de 69 pacientes con FQ de edades comprendidas entre los 7 y 10 años de edad con controles sanos y utilizando el *ratio*  $\alpha$ -tocoferol/colesterol encontró únicamente un 4% de pacientes con deficiencia de vitamina E.

En nuestra serie 3 pacientes (11%) presentaban deficiencia de vitamina E al inicio del tratamiento. El cambio a Aquadek's<sup>®</sup> no supuso modificación en las dosis administradas ni en los niveles séricos de alfatocoferol, sin embargo tras el tratamiento únicamente un paciente presentaba niveles de vitamina E deficientes. Esta circunstancia está en concordancia con estudios previos donde se aprecia una mejoría del estatus de los niveles de vitamina E a corto plazo tras la administración del polivitamínico<sup>6,15</sup>.

Como conclusión podemos afirmar que la suplementación con Aquadek's® en el formato de comprimidos masticables es segura y eficaz para mantener niveles óptimos de vitamina A y E a medio plazo, sin embargo su dosificación es insuficiente para alcanzar niveles de vitamina D óptimos en estos enfermos. A pesar del tratamiento un porcentaje importante de pacientes seguían presentando deficiencia de alguna vitamina liposoluble por lo que la suplementación debe ser siempre individualizada según las características de cada paciente y sus niveles séricos.

## Referencias

1. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:574-581.
2. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, Mogayzel P Jr. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *J Pediatr* 2008; 153:554-559.
3. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr* 1999; 135:601-610.
4. Maqbool A, Graham-Maar RC, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin A intake and elevated serum retinol levels in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:137-141.
5. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:174-182.
6. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011 ;10:31-36.
7. Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejcuk E, Pawliszak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutr Res* 2011 ;31: 509-518.
8. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, Madariaga L, Rica I, Ruiz I, Sánchez E, Santamaría C, Serrano LM, Zabala A, Zurimendi B, Hernández M. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegozo. Bilbao: 2004. p.1-31.
9. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75.
10. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-59.
11. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008 ;108:832-839.
12. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, Álvarez A, Salcedo A, Oliver A, García-Quetglas E. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (Supl 1):1-25.
13. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin A. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:82-161.
14. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 563-568.
15. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ;97:1082-1093.
16. Papas KA, Sontag MK, Pardee C, Sokol RJ, Sagel SD, Accurso FJ, Wagener JS. A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008 ;7:60-67.
17. Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 450-458.
18. Arias Llorente RP, Bousño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 359-567.
19. Madarasi A, Lugassi A, Greiner E, Holics K, Biró L, Mozsáry E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 2000; 44:207-211.
20. Back EI, Frindt C, Nohr D, Frank J, Ziebach R, Stern M, Ranke M, Biesalski HK. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? *Am J Clin Nutr* 2004; 80:374-384.
21. Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins. *Nutr Clin Pract* 2010 ;25:340-346.
22. Rivas-Crespo MF, González Jiménez D, Acuña Quirós MD, Sojo Aguirre A, Heredia González S, Díaz Martín JJ, Garagorri Otero JM, Lázaro Almarza A, Bousño-García C. High serum retinol and lung function in young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 657-562.
23. Carr SB, McBratney J. The role of vitamins in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000; 93 Suppl 38:14-19.
24. Aird FK, Greene SA, Ogston SA, Macdonald TM, Mukhopadhyay S. Vitamin A and lung function in CF. *J Cyst Fibros* 2006; 5:129-131.
25. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdo-lach-Abram T, Wilschanski M. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:347-353.
26. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1694-1699.
27. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, Mogayzel P Jr. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *J Pediatr* 2008; 153:554-559.
28. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, Aris RM. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:602-606.
29. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989; 10:294-307.
30. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
31. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. VitaminD2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-5391.
32. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, Wolfenden LL, Stecenko A, Ziegler TR, Tangpricha V. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2037-2043.
33. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, Lands LC. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122: 1014-1020.

34. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, Lindblad A, Mared L, Pressler T, Hjelte L. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia* 2011; 54: 3007-3015.
35. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, Regelman WE, Moran A, Polgreen LE. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 198-204.
36. Brodli M, Orchard WA, Reeks GA, Pattman S, McCabe H, O'Brien CJ, Thomas MF, Spencer DA. Vitamin D in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2012 ;97: 982-984.
37. McCay PB, Pfeifer PM, Stide WH. Vitamin E protection of membrane lipids during electron transport function. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203:62-73.
38. Huang SH, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 2006; 148:556-559.