

Análisis de la Fractura Vertebral y la Cifosis en la Fibrosis Quística. Importancia del ejercicio físico en esta patología

HH.UU. "Virgen del Rocío"
Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología

Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla

Sergio Tejero García
Sevilla, 2010

A María, mi mujer, quien encarecidamente ha soportado desde la comprensión y la paciencia el cuantioso tiempo que he restado a nuestra pareja para la realización de este trabajo.

A los progenitores de los afectados de fibrosis quística, por la esperanza e incommensurable AMOR derramado sobre el cuidado y la atención hacia nuestros hijos, porque debemos sentirnos satisfechos de ser barqueros hasta en el mar de los sufrimientos.

A todos los “herederos” de la fibrosis quística quienes me han enseñado mediante su espíritu de superación y entrega que ellos no son la FQ, sino que ésta puede ser aprovechada como una auténtica oportunidad de crecimiento personal.

IGNACIO GÓMEZ DE TERREROS, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, EL DR. JAVIER DAPENA FERNÁNDEZ, RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE LOS HH.UU. VIRGEN DEL ROCÍO Y LOS DRES. MIGUEL ANGEL GIRÁLDEZ SÁNCHEZ, ROSARIO GARCÍA JIMÉNEZ Y M^{ra} PILAR CEJUDO RAMOS, FACULTATIVOS ESPECIALISTAS DE ÁREA DE LOS HH.UU. “VIRGEN DEL ROCÍO” DE SEVILLA

CERTIFICAN:

Que la presente tesis titulada “ANÁLISIS DE LA FRACTURA VERTEBRAL Y LA CIFOSIS EN LA FIBROSIS QUÍSTICA. IMPORTANCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN ESTA PATOLOGÍA”, ha sido elaborado por **SERGIO TEJERO GARCÍA**, bajo la dirección de los abajo firmantes. Asimismo, dicha tesis reúne todos los requisitos pertinentes para su presentación y lectura, a fin de optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Sevilla.

Para que así conste, firmamos el presente en Sevilla a dieciocho de enero de dos mil diez.

Prof. Ignacio Gómez de Terreros

D. Javier Dapena Fernández

D. Miguel A. Giráldez Sánchez

Dña. Rosario García Jiménez

Dña. Pilar Cejudo Ramos

SERGIO TEJERO GARCÍA, licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ANÁLISIS DE LA FRACTURA VERTEBRAL Y LA CIFOSIS EN LA FIBROSIS QUÍSTICA. IMPORTANCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN ESTA PATOLOGÍA” que presenta para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA reúne las características de originalidad exigidas por la legislación vigente para la consecución de dicho Grado.

Para que así conste a efectos oportunos de su presentación ante el Tribunal que debe juzgarlo, firmo la presente en Sevilla, dieciocho de enero de dos mil diez.

Fdo. Sergio Tejero García

AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor Dapena Fernández, quien ha dedicado todo el esfuerzo de su carrera a mejorar la calidad de vida de los afectados de fibrosis quística (FQ), sin cuya labor clínica y científica este avance no hubiera sido posible.

Al Doctor Miguel A. Giráldez Sánchez, por catalizar con excelencia y rapidez toda idea investigadora.

A los Doctores/as Ignacio Gómez de Terreros, Pilar Cejudo Ramos, Charo García Jiménez y Esther Quintana por su ayuda inestimable y por acoger con entusiasmo esta línea de investigación.

Al Doctor Luis Manuel Jiménez Jiménez y a Inma Domínguez por su colaboración en la obtención de los parámetros analíticos de este trabajo.

A la Asociación Andaluza contra la Fibrosis Quística, por ayudarme a la consecución de la fase de campo.

A Mari Carmen y a Carmen, auxiliares de la Unidad Especializada de FQ, quienes se han volcado afectuosamente en la organización de este estudio.

Al futbolista del Valencia C.F. Carlos Marchena López por su donación económica para proyectos de investigación contra la Fibrosis Quística.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|----|
| JUSTIFICACIÓN ----- | 1 |
| I. INTRODUCCIÓN ----- | 5 |
| I.1.-FIBROSIS QUÍSTICA (FQ) ----- | 5 |
| I.1.1.- Diagnóstico ----- | 6 |
| I.1.2.-Genética ----- | 8 |
| I.1.3.-Fisiopatología ----- | 10 |
| I.1.4.-Clínica ----- | 13 |
| I.1.4.1.-Aparato Respiratorio----- | 13 |
| I.1.4.2.-Aparato Digestivo----- | 13 |
| I.1.4.3.-Páncreas endocrino----- | 14 |
| I.1.4.4.- Desequilibrio hidroelectrolítico----- | 15 |
| I.1.4.5.-Aparato Reprodutor----- | 15 |
| I.1.4.6.-Incontinencia urinaria y Apto. Locomotor----- | 15 |
| I.1.5.-Tratamiento ----- | 16 |
| I.1.5.1.- Fisioterapia respiratoria----- | 16 |
| I.1.5.2.-Tratamiento médico----- | 18 |
| I.1.5.3.-Nuevas líneas de tratamiento ----- | 19 |
| I.2.- RESPUESTA AL EJERCICIO FÍSICO EN FIBROSIS QUÍSTICA ----- | 22 |
| I.2.1.- Fisiología de la limitación al ejercicio en la Fibrosis Quística ----- | 22 |
| I.2.1.1.- Limitación ventilatoria----- | 23 |
| I.2.1.2.- Limitación muscular----- | 24 |
| I.2.1.3.- Hipertensión pulmonar----- | 25 |
| I.2.1.4.- Inflamación sistémica----- | 26 |
| I.2.1.5.-Estado nutricional y coste energético----- | 26 |
| I.2.2.- Epidemiología de la actividad física en fibrosis quística ----- | 27 |

| | |
|--|-----------|
| I.2.3.-Pruebas diagnósticas de actividad física en fibrosis quística----- | 28 |
| I.2.3.1.- Prueba de esfuerzo----- | 28 |
| I.3.3.2.-Las pruebas de paseo----- | 32 |
| I.3.3.3.-El monitor portátil metabólico----- | 33 |
| I.2.3.4.-Cuestionarios de actividad física en fibrosis quística----- | 34 |
| | |
| I.2.4.- Programas de entrenamiento en fibrosis quística----- | 34 |
| I.2.5.-Ejercicio Físico en fibrosis quística. Resumen de la aportación bibliográfica----- | 38 |
| | |
| I.3.-TEJIDO ÓSEO EN MOVIMIENTO----- | 40 |
| | |
| I.3.1.-Embriología ósea----- | 40 |
| I.3.2.-Estructura del hueso y remodelado óseo----- | 41 |
| I.3.3.-Medición de la masa ósea----- | 47 |
| | |
| I.4.-IMPACTO DE LA FQ SOBRE LA SALUD ÓSEA----- | 49 |
| | |
| I.4.1.-Histopatología del hueso en la fibrosis quística----- | 51 |
| I.4.2.-Déficit de fortaleza ósea en la fibrosis quística----- | 52 |
| I.4.3.-Patogénesis de la fragilidad ósea en la fibrosis quística----- | 53 |
| I.4.3.1.-Insuficiencia pancreática exocrina y malabsorción----- | 52 |
| I.4.3.2.-Insuficiencia pancreática endocrina----- | 53 |
| I.4.3.3.-Inactividad física----- | 56 |
| I.4.3.4.-Retraso de la maduración sexual----- | 57 |
| I.4.3.5.-Infección crónica----- | 58 |

| | |
|--|-----------|
| I.4.3.6.-Los glucocorticoides----- | 59 |
| I.4.3.7.-Transplante de pulmón y terapia inmunosupresora----- | 59 |
| I.4.4.- Antecedentes de fracturas en la FQ----- | 60 |
| I.4.5.-Detección precoz y seguimiento de la baja masa ósea en la FQ---- | 61 |
| | |
| I.5.-MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO ----- | 63 |
| I.5.1.-Marcadores de formación ósea----- | 65 |
| I.5.1.1.- Propéptido carboxiterminal del procolágeno 1 y propéptido aminoterminal del colágeno 1----- | 65 |
| I.5.1.2.-Fosfatasa alcalina ósea----- | 66 |
| I.5.2.-Marcadores de resorción ósea----- | 67 |
| I.5.2.1.-Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 ----- | 67 |
| I.5.2.2.-Catepsina K ----- | 67 |
| I.5.3.-Utilidad de los biomarcadores de remodelado óseo ----- | 69 |
| I.5.4.- Predicción de riesgo de fracturas----- | 70 |
| I.5.5.-Biomarcadores y respuesta al tratamiento----- | 71 |
| I.5.6.-Marcadores de remodelado en la FQ----- | 72 |
| | |
| I.6.- POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA OPTIMIZAR LA SALUD ÓSEA EN LA FIBROSIS QUIÍSTICA----- | 75 |
| I.6.1.- La administración de los suplementos de vitamina D----- | 75 |
| I.6.2.-Suplementos de calcio----- | 76 |
| I.6.3.- Suplementos de Vitamina K----- | 77 |
| I.6.4.- Tratamiento hormonal----- | 77 |
| I.6.5.- Terapia antirresortiva----- | 78 |

| | |
|--|-----------|
| I.6.6.-Hormona del crecimiento humano----- | 79 |
| I.6.7.- El ejercicio físico y salud ósea----- | 80 |
| | |
| II. PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS----- | 83 |
| II.1.-PROBLEMA----- | 84 |
| II.2.-HIPÓTESIS----- | 86 |
| II.3.-OBJETIVOS GENERALES----- | 87 |
| II.4.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS----- | 88 |
| | |
| III. MATERIAL Y MÉTODO----- | 90 |
| III.1.-CONTEXTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN ----- | 91 |
| III.2.-POBLACIÓN----- | 91 |
| III.3.-OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES ----- | 93 |
| III.3.1.Estimación de la actividad física y la tolerancia al esfuerzo----- | 93 |
| III.3.2.-Estudio densitométrico----- | 95 |
| III.3.3.-Estudio radiológico de la columna vertebral----- | 95 |
| III.3.4.-Parámetros analíticos de laboratorio----- | 96 |
| III.4.-ÉTICA----- | 97 |
| III.5.- TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS----- | 97 |
| III.5.1.-Monitorización de la actividad física mediante Armband----- | 97 |
| III.5.2.-Prueba de esfuerzo y test de marcha de los 6 minutos----- | 99 |
| III.5.3.-Prueba funcional respiratoria----- | 101 |
| III.5.4.-Estudio radiológico de la columna vertebral----- | 102 |

| | |
|---|------------|
| III.5.5.-Densidad mineral ósea----- | 103 |
| III.5.6.-Determinación de vitaminas D y K y de marcadores remodelado óseo----- | 105 |
| III.6.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO----- | 106 |
| IV.-RESULTADOS----- | 108 |
| IV.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN----- | 109 |
| IV.2.-EJERCICIO FÍSICO Y TOLERANCIA AL ESFUERZO----- | 111 |
| IV.3.-DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL----- | 114 |
| IV.4.-FRACTURAS VERTEBRALES Y CIFOSIS----- | 120 |
| IV.5.-VITAMINAS D y K Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO----- | 123 |
| V.- DISCUSIÓN----- | 131 |
| VI.-RESUMEN----- | 145 |
| VII.-CONCLUSIONES----- | 148 |
| VIII.- BIBLIOGRAFÍA----- | 151 |
| IX. GLOSARIO DE ABREVIATURAS----- | 166 |
| X. ANEXOS----- | 168 |

JUSTIFICACIÓN

I.- JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística (FQ) continúa siendo una de las enfermedades genéticas con mayor mortalidad en la raza blanca sin haberse hallado por el momento la terapéutica curativa definitiva. Sin embargo, las diferentes líneas de investigación actuales (antimicrobianas, fluidificación del moco, antiinflamatorias y nutricionales) han contribuido a que la supervivencia haya aumentado considerablemente equiparándose el número de niños afectados al de los adultos. Un reciente estudio español corrobora esta tendencia de la disminución de la mortalidad precoz¹. Mientras el creciente avance científico aporta mejor calidad y mayor esperanza de vida a los pacientes que actualmente nacen con esta patología, caben dos actitudes: una, investigar para encontrar la terapia curativa definitiva de la enfermedad y otra, realizar estudios para dar cobertura a diferentes dolencias subestimadas o desconocidas que van apareciendo en el adulto con FQ a medida que cumple años. Ésta última es la razón de ser del presente trabajo, que además pretende establecer las bases de futuras investigaciones.

Las recomendaciones de *The Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committé*, que fueron publicadas en el año 2005 en el *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, sugieren la determinación de la densidad mineral ósea en todos los afectados a los 18 años y en menores con factores de riesgo². No obstante son escasos los estudios nacionales que se han realizado al respecto (destacando el realizado por Girón *et al.* (2004) que presenta osteopenia en el 54,5% de los pacientes de la serie³). Según algunos estudios los pacientes adultos con FQ presentan el doble de incidencia de fracturas que los sujetos sanos de su misma edad y sexo².

En circunstancias normales, los pulmones se ajustan a la pared torácica de manera que las fuerzas y presiones que actúan sobre estas estructuras están interrelacionadas. Con el paso de los años un porcentaje no despreciable de pacientes con FQ (17-51% según las series) desarrollan angulaciones raquídeas tales como cifosis (36-77% según el sexo, descrito por el grupo de Henderson⁵) y/o escoliosis (15,6% de los adolescentes según Kumar *et al.*⁶). Por consiguiente, lo que en un principio era una alteración de la función ventilatoria del parénquima pulmonar fundamentalmente de tipo obstructivo se le va asociando un patrón restrictivo extraparenquimatoso inspiratorio por rigidez en la caja torácica. De esta manera, la disminución de la función respiratoria podría acelerarse. Además, los pacientes que se enfrentan a un trasplante pulmonar podrían perder eficiencia inspiratoria debido a la restricción del encofrado torácico. Son pocos los estudios que han abordado esta problemática en los pacientes con FQ.

Está muy en boga actualmente el rol que la práctica deportiva ejerce sobre la autopercepción psicosocial de los individuos, y los adolescentes con FQ no son una excepción⁶. Si el ejercicio físico consta ya como un elemento sustancial en las medidas protocolizadas por algunas de las unidades especializadas en FQ, no es sólo porque se haya demostrado un incremento de la tolerancia al ejercicio sino porque se piensa que pudiera enlentecer el deterioro de la función pulmonar. Pero ningún estudio ha demostrado hasta el momento la relación existente entre la actividad física y la fortaleza esquelética, libre de cuestionarios y fuera del ambiente artificial del laboratorio. Por ello, **es necesario observar de forma objetiva y real si la pérdida de fortaleza ósea a la que tienden los pacientes con FQ se relaciona directamente con la cantidad e intensidad de actividad física diaria.**

Son muchos los esfuerzos investigadores que se están realizando y dando sus frutos en esta compleja y grave patología. Este trabajo pretende unirse a ellos en la esperanza de contribuir a la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas a lo largo de su proceso evolutivo, y proporcionar, en su caso, todo el beneficio posible al trasplante pulmonar, teniendo en cuenta la enérgica pérdida de fortaleza ósea que la terapia inmunosupresora imprime sobre el esqueleto.

INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCIÓN.

I.1. LA FIBROSIS QUÍSTICA.

La Fibrosis Quística (FQ) se caracteriza en esencia por ser una enfermedad multisistémica y por la elevada morbilidad de la afectación respiratoria, causa principal del pronóstico severo de este padecimiento. Fue confundida con la enfermedad celiaca hasta 1938. Desde entonces se diagnostica como un trastorno patológico independiente y, en aquel momento la esperanza de vida era de aproximadamente 6 meses. El descubrimiento de la alteración de los electrolitos en el sudor en la FQ fue en 1953 y la normalización de la prueba del sudor en 1959, permitiendo la identificación de casos menos evolucionados de la enfermedad. En 1955 se establecen las Unidades de Atención Especializada integrando un tratamiento multidisciplinario y desde entonces ha ido aumentando el pronóstico de vida. En 1980 surge la teoría de que la inflamación constituye un papel importante como parte del trípode fisiopatológico (infección, inflamación, obstrucción) de la enfermedad y constituye desde entonces una diana terapéutica independiente. En 1983, el defecto del transporte del ión cloruro fue identificado como la base fisiopatológica de la FQ acompañado por el aumento de la reabsorción de sodio. En 1989, el descubrimiento del gen responsable de la FQ y la proteína RTFQ (Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística) como canal del cloro aporta conocimientos sobre la patología y permite abrir diferentes frentes de investigación genética. La **incidencia** de esta enfermedad es hoy día un enfermo por cada 2500 recién nacidos vivos en la raza de origen europeo referida en la mayoría de las publicaciones, pero esta cifra varía según los estudios realizados en distintos países. Así pues, oscila desde 1 por 891 recién nacidos vivos a 1 por 6139. La **prevalencia** se sitúa en torno a 0,737 por cada 10000 habitantes en los países de la

Unión Europea según un reciente estudio cifras muy parecidas a las que se dan actualmente en los EE.UU. (0,797 por cada 10000)⁷.

I.1.1. DIAGNÓSTICO

En el momento actual, el diagnóstico de la enfermedad continúa basándose en la característica anómala que tienen los enfermos con FQ de eliminar una cantidad 4 a 5 veces más elevada de electrolitos por el sudor que la mayoría de los individuos sanos.

La determinación de los electrolitos en el sudor, principalmente del cloro, se denomina *prueba del sudor*. Una concentración de cloro superior a 60 mmol/l confiere a la prueba del sudor la condición de positiva. Sin embargo, se está utilizando con fines prácticos el cálculo de la conductividad al cloro con aparatos de fácil manejo para cribar los posibles casos de FQ entre un gran número de enfermos sospechosos de padecer la enfermedad. Una cifra de conductividad superior a 90 ó 95 mmol/l (según distintas referencias) indica la posibilidad de que se está ante un enfermo con FQ. En la práctica clínica diaria la sospecha de la enfermedad es bastante alta debido a que los síntomas fundamentales de la FQ se solapan con la patología habitual de los niños en las guarderías y jardines de infancia. En el diagnóstico de un enfermo de fibrosis quística se necesita que el paciente presente una clínica compatible (ver tabla I), que tenga el antecedente de un hermano/a con fibrosis quística o una prueba de cribado neonatal positiva (tripsina inmuno-reactiva al nacer y a las 4 semanas de vida 2 a 5 veces superiores a los valores de controles normales), unido a pruebas de laboratorio que evidencien el funcionamiento anormal de la proteína RTFQ: elevación de la concentración de cloro (Cloro > 60mmol/l) en dos o más muestras de sudor obtenidas por iontoforesis con pilocarpina, la detección de una mutación conocida como causante

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CONCORDANTES CON EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA (FQ) (Tomado y modificado de Dapena F.J)⁸.

1. ENFERMEDAD SINO-PULMONAR CRÓNICA QUE SE CARACTERIZA POR:

- Colonización/infección persistente con bacterias típicas en la FQ como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no capsulado, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide o no mucoide y *Burholderia capacea*.
- Tos y expectoración crónica.
- Anomalías persistentes en la radiografía de tórax, por ejemplo: bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, híper insuflación.
- Obstrucción de las vías respiratorias con sibilancias y atrapamiento aéreo.
- Pólipos nasales; anomalías de los senos paranasales en la radiografía simple o en el TAC
- Acropaquias

2. ANOMALÍAS GASTROINTESTINALES Y NUTRICIONALES:

- *Intestinales:* íleo meconial; síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID); prolapso rectal
- *Pancreáticas:* insuficiencia pancreática exocrina; pancreatitis recurrente
- *Hepáticas:* enfermedad hepática crónica con manifestaciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular
- *Nutricionales:* retraso estatura-ponderal (malnutrición calórico-proteica); hipoproteinemia y edema; complicaciones secundarias al déficit de vitaminas liposolubles

3. SÍNDROME PIERDE-SAL: depleción aguda de sal; alcalosis metabólica crónica

4. ANOMALÍAS UROGENITALES MASCULINAS: que resultan en una azoospermia obstructiva

de la enfermedad en cada uno de los dos genes RTFQ o genes de la fibrosis quística y/o la demostración in vivo del característico transporte iónico anómalo a través del epitelio nasal (diferencia de potencial nasal). La técnica de la medida de la diferencia de potencial nasal no está estandarizada por lo que, de momento, sólo se lleva a cabo en algunas Unidades de FQ. Requiere la colaboración del paciente (difícil en niños menores de 7 años) y la experiencia del técnico que realiza la prueba⁸.

I.1.2.- GENÉTICA

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva. Cada individuo afecto tiene una mutación mórbida en el RTFQ de cada uno de los cromosomas del par 7. Cada gen y su par en el cromosoma homólogo representan la herencia materna y paterna respectivamente, en este caso de la fibrosis quística. Por lo tanto, un enfermo con fibrosis quística ha heredado un gen RTFQ materno y otro paterno, ambos con una mutación mórbida. No obstante, su padre y su madre no padecen la enfermedad porque el otro gen RTFQ es sano y la proteína que codifica suplente la misión de la proteína no funcionante codificada por el gen mutado. La probabilidad para estos padres de tener más hijos con FQ será de un 25% en cada embarazo, lo que caracteriza a las enfermedades con patrón de herencia autosómica recesiva. La probabilidad sería mayor en el caso poco frecuente de que uno de los padres o los dos padezcan la enfermedad. Esta última posibilidad se está dando en el presente con mayor incidencia debido al aumento de la supervivencia de los afectados. De las más de 1000 mutaciones del gen RTFQ identificadas en la población blanca la mutación F508 es la más encontrada y le sigue en España, con una frecuencia mucho menor, la mutación G542X. La mutación R334W es relativamente frecuente en los pacientes de origen español (1,1%) mientras

que su frecuencia en la población mundial es sólo del 0,1%⁹. Desde el descubrimiento del gen RTFQ se han abierto varias líneas de investigación con la esperanza de curar la enfermedad tratando de expresar la proteína transportadora de cloro en la célula epitelial. Se han utilizado vectores como adenovirus y complejos ADN-liposomas pero no han logrado mantener la expresión de la proteína

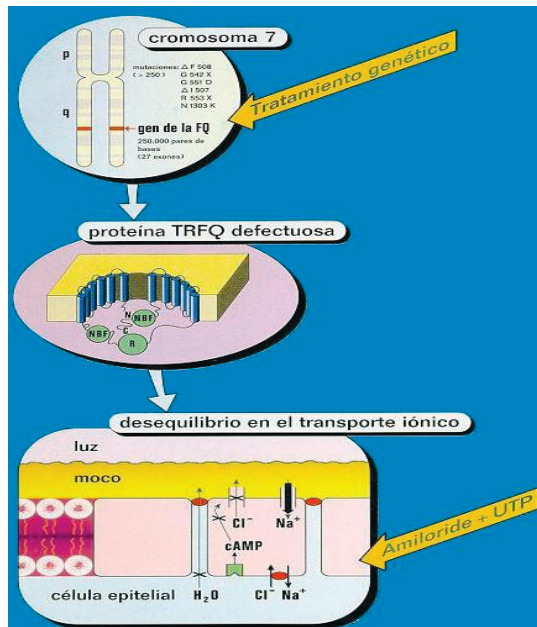


Figura 1.1: Trastorno fisiopatológico de la FQ. Tomado de www.efisioterapia.net

en la célula más allá de 2 semanas. Por lo tanto la terapia génica ideal para la FQ es crear vectores que no tengan los efectos inflamatorios locales de los adenovirus y que aporten suficiente RTFQ a las células para mantenerse el mayor tiempo posible⁹.

I.1.3. FISIOPATOLOGÍA

Normalmente, los dos genes RTFQ de las células epiteliales de las glándulas exocrinas se activan con la misión de enviar la información necesaria para formar en el citoplasma las proteínas que van a ensamblar el canal del cloro, el RTFQ. Una vez las proteínas sintetizadas y sometidas a un proceso de “maduración” son trasladadas a la membrana extracelular donde funcionarán como canales que intervienen directamente en el intercambio hidroelectrolítico intra-extracelular, jugando un papel fundamental en la excreción adecuada de fluidos en las glándulas exocrinas de nuestro cuerpo: páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, del aparato respiratorio, del intestino y del aparato reproductor.

El fallo funcional de los canales RTFQ del cloro en las glándulas sudoríparas de los enfermos con fibrosis quística causa una pérdida en exceso de cloro y sodio por sudor. En un individuo sano, iones cloruro y sodio salen a la luz en la parte proximal de las glándulas sudoríparas con el fin de arrastrar agua y excretarla en la superficie de la piel para la termorregulación corporal; para ahorrar iones, la mayor parte de sodio y cloro se reabsorbe en la parte distal que es impermeable al agua. En un enfermo con fibrosis quística, el anión cloruro no puede seguir el flujo del catión sodio hacia el interior de las células del tubo colector porque sus canales del cloro están cerrados o no existen en la membrana extracelular, como consecuencia el sodio deja de reabsorberse y ambos son eliminados al exterior con el agua.

La fisiopatología en el resto de las glándulas exocrinas es algo más complicada que en las glándulas sudoríparas. La que más interesa conocer es la célula epitelial respiratoria.

Normalmente el cloro sale de la célula epitelial hacia la luz y se inhiben los canales epiteliales de sodio para compensar la carga eléctrica de la célula pero en el paciente con FQ el defectuoso canal de cloro hace que la célula quede cargada negativamente y los cationes sodio que están en la luz pasan a través de su canal abierto para contrarrestar la electronegatividad intracelular arrastrando agua y quedando la vía aérea deshidratada. Se podría concluir que el resultado de la disfunción de los canales RTFQ en las otras glándulas (del epitelio respiratorio, pancreático, epidídimo, conducto biliar...) es la formación de secreciones espesas y viscosas difíciles de expulsar al exterior¹⁰. En el páncreas las secreciones obstruyen los conductos excretores y como consecuencia se destruye la arquitectura pancreática; los conductos deferentes se obstruyen por el líquido seminal espeso y viscoso que causa la interrupción anatómica del paso del semen desde los testículos a la próstata; el estancamiento del moco denso y adherente en la luz intestinal puede originar una obstrucción parcial o completa, generalmente en íleo terminal y ciego; en los conductos biliares disminuye la velocidad de la bilis favoreciendo la agresión de los colangiomas y del parénquima hepático por los ácidos biliares.

En el pulmón, la dificultad de expulsión de las secreciones mucosas impide que el aclaramiento muco-ciliar en las vías respiratorias sea eficaz. Esta circunstancia facilita la proliferación de gérmenes de forma crónica, que dispara a su vez una respuesta inflamatoria continua. Como consecuencia de una lucha infructuosa reiterativa, las proteasas (elastasas) y los radicales oxidativos de los neutrófilos que emigraron a las vías respiratorias, destruyen el parénquima pulmonar de forma progresiva al sobrepasar en volumen al de las antiproteasas naturales del árbol respiratorio (Ver figura 2). Así se produce la triada típica de la FQ: infección, obstrucción e inflamación. La colonización crónica por *Pseudomonas Aeruginosa* se da en el 80 % de los pacientes con FQ en la

adolescencia y es la responsable en gran parte del deterioro progresivo de la función respiratoria. Un reciente estudio (referencia) establece como factores de riesgo para la colonización por *pseudomona*, el sexo femenino, la función pulmonar y la mutación $\Delta F508$ ¹¹.

I.1.4. CLÍNICA

I.1.4.1. Aparato respiratorio

Los síntomas no son diferentes de los de una bronquiolitis de otra etiología en el lactante (sibilancias, tiraje, dificultad respiratoria, atrapamiento aéreo) o de una bronquitis en el adolescente y el joven adulto (tos, expectoración). También pueden presentar fiebre elevada y todo el resto del complejo sintomático de una neumonía o de una bronconeumonía. Sin embargo, lo que más caracteriza a la fibrosis quística es la clínica de una enfermedad respiratoria crónica (tos repetitiva y expectoración abundante) con exacerbaciones. Pueden sufrir complicaciones respiratorias del tipo de atelectasias de zonas amplias del pulmón, neumotórax, hemoptisis, aspergilosis bronco-pulmonar alérgica y fallo respiratorio⁸.

I.1.4.2. Aparato digestivo

- Páncreas: la mala digestión y la mala absorción consecuencia de la insuficiencia pancreática exocrina, se presenta de un 85 a un 90% en los pacientes con fibrosis quística desde su nacimiento. Existe una diarrea crónica con deposiciones abundantes, hipocólicas, brillantes (con grasa) y olor fétido, y se acompaña de una distensión abdominal por gases. Pero un 10 a un 15% no padece diarrea crónica, y la ausencia de este síntoma se suele prolongar hasta la edad del joven adulto. Cuando la insuficiencia

pancreática exocrina aún no se ha tratado el enfermo presenta, la mayoría de las veces, desnutrición y retraso de su crecimiento; en un número menor de los casos, el apetito voraz llega a compensar las pérdidas calórico-proteicas por heces. El déficit de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) puede también aparecer si no se controla la mala digestión.

- Intestino: el prolapso rectal es una consecuencia de la diarrea y de la desnutrición. La obstrucción del intestino por moco lo pueden presentar estos enfermos al nacer, íleo meconial, o en etapas posteriores de la vida, síndrome de obstrucción intestinal distal, que se caracteriza por dolor abdominal espasmódicos en fosa ilíaca derecha con obstrucción intestinal, generalmente parcial, por materia fecal viscosa impactada en íleo terminal, ciego y colon derecho.

- Hígado: la dificultad para detectar a través de síntomas y signos las primeras etapas de la afectación hepática antes de una cirrosis multilobular, causa que la enfermedad hepática de la fibrosis quística pase desapercibida. Nuestra preocupación por detectarla y, por lo tanto, de tratarla precozmente nos obliga adelantarnos a los síntomas y hacer pruebas complementarias que ayuden al correcto tratamiento

I.1.4.3. Páncreas endocrino

La destrucción de la estructura pancreática es la causa del funcionamiento anómalo del páncreas endocrino, que se manifiesta como una alteración de la tolerancia a la glucosa o, generalmente en la edad del joven adulto, como una diabetes franca .

I.1.4.4. Desequilibrio hidroelectrolítico

La denominada postración por calor en el enfermo con fibrosis quística consiste en un cuadro clínico con decaimiento progresivo por la pérdida de NaCl, como consecuencia de sudoración excesiva, principalmente en el verano. Puede acompañarse de vómitos y anorexia. Analíticamente destaca: hiponatremia, alcalosis metabólica e hipocloremia. Estos enfermos con frecuencia son erróneamente diagnosticados de un cuadro gastrointestinal agudo infeccioso con deshidratación si acuden a los servicios de urgencias y todavía no han sido diagnosticados de FQ⁸.

I.1.4.5. Aparato reproductor

La esterilidad por azoospermia es un signo que presentan la mayor parte de los varones con fibrosis quística. En las mujeres hay sólo una disfunción de la fertilidad.

I.1.4.6. Incontinencia urinaria y aparato locomotor

La incontinencia urinaria es un problema reconocido actualmente sobre todo en la mujeres con FQ. Se manejan prevalencias desde el 30% al 69% en mujeres y del 20% al 49% en las niñas, siendo mucho menor en los chicos, 10%¹². La causa principal sobre la que se ha reparado ha sido la tos excesiva y por eso se relaciona con mujeres con peor estado clínico de su función pulmonar. No obstante este problema no es un motivo de consulta frecuente en las mujeres con FQ, quizás por vergüenza ó porque no se le da la importancia que tiene en relación a la afectación de sus pulmones. Se han propuesto

ejercicios para fortalecer los músculos del suelo pélvico con buenos resultados no evidenciados por la escasez de datos.

Los síntomas sobre el aparato locomotor en los apacientes con FQ no han sido descritos históricamente entre los síntomas que caracterizan a la enfermedad, pero a medida que pasan los años los pacientes son cada vez mayores debido al aumento de su pronóstico de vida siendo necesario un estudio minucioso de los padecimientos que disminuyen la calidad de vida o que producen morbilidad sobre la función respiratoria, como es el caso del presente estudio que se centra en la fragilidad ósea. Los dolores de espalda también causan detrimento de la calidad de vida en los pacientes con FQ¹³ y se han descrito técnicas posturales y de flexibilización de la espalda con buenos resultados.

I.1.5.- TRATAMIENTO

En líneas generales, el tratamiento rutinario de la fibrosis quística comprende la enfermedad respiratoria, la insuficiencia pancreática y la desnutrición.

El tratamiento de la enfermedad pulmonar tiene como fin el control de la triada característica: infección, inflamación y obstrucción de las vías respiratorias.

I.1.5.1.- Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria tiene una especial importancia en el control y prevención de los síntomas ya que pretende ayudar al aclaramiento mucociliar, la limpieza de detritus y bacterias en las vías aéreas para expulsarlas al exterior. En la infancia los enfermos con fibrosis quística necesitan a otra persona para realizar la vibración manual torácica como fisioterapia respiratoria factible a esta edad. Los adolescentes y jóvenes adultos

tienen que ejecutar un programa de ejercicios respiratorios en varias posiciones del cuerpo para el drenaje fácil de diferentes segmentos pulmonares, como la técnica respiratoria de ciclos activos, que se aconseja repetir al menos dos veces al día y con una duración no mayor de 30 minutos cada sesión, para evitar la falta de cumplimiento a largo plazo.

La técnica de fisioterapia debe ser enseñada por un fisioterapeuta con interés en la fibrosis quística; una vez aprendida por el paciente (técnicas de ciclos activos) o la familia (vibración-percusión torácica), el fisioterapeuta revisará al menos una vez por año si la técnica es realizada adecuadamente. La fisioterapia se complementa con ejercicios de aeróbic, natación y deportes aeróbicos sin sobrepasar la capacidad pulmonar del paciente: pacientes con FEV1 < 60% harán desaturaciones mayores del 4% con el ejercicio. En cuanto a la eficacia de la fisioterapia respiratoria según los estudios más rigurosos y de corto seguimiento realizados hasta el momento muestran alguna controversia¹⁴. Estos estudios comparan fundamentalmente las nuevas técnicas *versus* técnicas convencionales (drenaje postural y percusiones). Algún estudio exhibe resultados positivos a favor de las nuevas técnicas pero los trabajos revisados tienen un periodo de seguimiento relativamente corto. Hay pocas investigaciones longitudinales que demuestren el beneficio de las técnicas sobre la calidad de vida a largo plazo. Además, la mayoría de los trabajos no tienen en cuenta factores individuales que hacen más efectivos unas técnicas que otras debido a la adherencia al tratamiento fisioterápico de cada sujeto.

Las nuevas técnicas que llevan ya algunos años utilizándose (el nominativo “nuevo” se utiliza para diferenciarlas del drenaje postural y percusión que siguen utilizando algunos fisioterapeutas) son el drenaje autógeno mediante la propia respiración (según la

localización del moco se trabaja con volúmenes altos, medios ó bajos), chalecos torácicos oscilantes y combinaciones de oscilaciones de la caja torácica añadiendo PEEP (presión espiratoria positiva mediante un dispositivo que se regula a diferentes presiones).

I.5.1.2.- Tratamiento médico

En la lucha contra la infección se utiliza **antibioterapia** oral, intravenosa e inhalada. El/los antibiótico/os se eligen según la capacidad mínima inhibitoria (CMI) de éstos frente a las bacterias cultivadas de muestras de secreciones respiratorias (antibiograma), o en su defecto, se trata de forma empírica: en la infancia con un antibiótico eficaz contra *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, y en el adolescente y el joven adulto con un activo contra *Pseudomonas aeruginosa*.

El tratamiento **antiinflamatorio** por vía oral ó inhalada (ibuprofeno, prednisona, budesonida, fluticasona) ayuda en el control de la inflamación de la vía respiratoria, aunque los corticoides no son muy adecuados dados sus efectos secundarios.

También suelen administrarse **mucolíticos** por vía inhalada (DNAse, suero salino hipertónico al 7%) y broncodilatadores también por vía inhalada. No está generalizado a todos los enfermos. Muchos de los pacientes tienen hiperactividad bronquial y se benefician rutinariamente del uso de broncodilatadores. Para el uso de estos fármacos se realiza la prueba de broncodilatación, la cual debe aumentar el FEV1 en más de un 10% tras la aplicación de un broncodilatador. Esta prueba se debe hacer con periodicidad anual para ratificar su utilidad. La indicación de DNAse se realiza cuando en un enfermo con estabilidad respiratoria se objetiva mediante pruebas funcionales su

mejoría así como en su sintomatología (moco más fluido).

Los virus pueden ser factores precipitantes de infecciones bacterianas en los pacientes con FQ, por ello está justificado el uso de **vacunas** tales como las de la gripe, la varicela, la del VSR, y probablemente el nuevo virus de la gripe A. Otras vacunas bacterianas como la del neumococo también se efectúan actualmente. Se han realizado ensayos clínicos con vacunas contra la pseudomona aeruginosa pero no han sido efectivas.

La indicación de **oxigeneoterapia** domiciliaria en los pacientes con FQ no dista mucho de la indicada en los pacientes con EPOC y se realiza cuando PaO₂ en reposo es menor de 55mmHg en reposo ó cuando está entre 55-60 mmHg y se suma a hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, hematocrito menor al 55% ó arritmias. Si la saturación de O₂ en vigilia es menor ó igual a 92% se debe prescribir oxigenoterapia nocturna para evitar desaturaciones durante la fase REM del sueño. Si la pulsioximetría < 88-90% durante el ejercicio, también se indica la terapia con O₂.

I.1.5.3. Nuevas líneas de tratamiento

Nuevas terapias se están desarrollando para el tratamiento de la FQ que se dirigen a diversos aspectos de la enfermedad, incluidos los nuevos agentes antimicrobianos y las terapias encaminadas a la hidratación de la mucosa de las vías respiratorias. Uno de estos nuevos enfoques terapéuticos son los agonistas de los receptores P2Y₂ que intentan suplantar el canal defectuoso RTFQ en el epitelio respiratorio. Estos agentes actúan estimulando estos receptores aumentando los iones cloruro y la secreción de

agua hacia la parte luminal de la célula epitelial respiratoria hidratándola, al mismo tiempo que estimula la secreción de mucina por las células caliciformes. También produce una mejoría de la función ciliar lo cual resulta en un mayor aclaramiento mucociliar.

El Denufosal tetrasodium, un agonista selectivo de los receptores P2Y2, cuyo potencial podría mantener el aclaramiento mucociliar desde etapas muy precoces de la enfermedad e impedir la colonización crónica de bacterias, siendo éstas las causantes del deterioro de la función pulmonar y la causa más frecuente de muerte prematura en los pacientes con FQ. Este fármaco se encuentra actualmente inmerso en un ensayo clínico aleatorizado en Fase 3, controlado con placebo, doble ciego a 6 meses de estudio para evaluar denufosal (60 mg) como terapia de intervención para mejorar la función pulmonar en comparación con el placebo en aproximadamente 350 pacientes con FQ con signos precoces de enfermedad pulmonar (es decir, en pacientes con FEV1 mayor al 75%). Tras estos primeros meses de estudio, en este momento el ensayo está en un periodo adicional de 6 meses para obtener más seguridad de los resultados obtenidos.

Otras líneas de investigación para el tratamiento en la FQ se están llevando a cabo en diversas partes del mundo. Los estudios tienen como diana: 1) La terapia génica (Compacted DNA (PLASmin™); 2) La reparación o potenciadores de la proteína para su función de transportador de cloruro (PTC 124, Curcumin, VX770 (potenciador de los canales defectuosos, actualmente en fase 3 y con gran expectación en el último congreso americano de Orlando 2009) y VX809; 3) La restauración del transporte de iones (Denufosal, Bronchitol, SPI-8811, Moli 1901, Gilead GS9411); 4) La terapia antiinflamatoria del epitelio respiratorio (N-acetilcisteína oral, DHA, Pioglitazona,

Hidroxicloroquina, Sinvastatina, Glutation reducido inhalado, HE-3286); 5) La terapia antibiótica (Aztreonan aerosolizado-AZLI, TOBI inhalado Powder, SLIT-Amikacin...) y (6) medicación inhalada para transplantados (Ciclosporina) (www.cff.org).¹⁵

I.2- RESPUESTA AL EJERCICIO FÍSICO EN LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA.

El ejercicio en pacientes con fibrosis quística (FQ) tiene un papel reconocido actualmente hasta el punto de ser una de las medidas del tratamiento rehabilitador de muchas Unidades Especializadas en esta enfermedad, pero históricamente se ha calificado como un síndrome de clara intolerancia al ejercicio. No obstante, queda mucho camino por recorrer en este sentido tal y como lo plantea la Cochane en su última revisión realizada al respecto¹⁶. La respuesta fisiológica al ejercicio se ha estudiado por Godfrey y Mearns desde principios de los años 70 y los programas de entrenamiento se emprendieron desde finales de esta década por diversos autores (Keens *et al.*).

I.2.1.- FISIOLÓGÍA DE LA LIMITACIÓN AL EJERCICIO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

El equilibrio del cuerpo como sistema unitario ejercitándose requiere de una interacción especializada entre los aparatos pulmonar, cardíaco, vasos sanguíneos y los componentes periféricos efectores de los vectores del movimiento, el sistema osteomuscular incluidas las mitocondrias responsables de la respiración celular. El fallo en alguno de estos componentes afectaría al rendimiento de todo el sistema. El análisis por separado de cada una de las unidades fisiológicas que intervienen en el afectado de fibrosis quística al realizar ejercicio ayuda a comprender las limitaciones que esta patología entraña cuando se pretende prescribir ejercicio físico.

I.2.1.1.- Limitación ventilatoria

Se pensaba en un principio que los pacientes con FQ pierden capacidad funcional debido al aumento del espacio muerto anatómico en la vía aérea producto de las vías respiratorias bronquiectásicas a medida que avanza la enfermedad. Thin *et al.* (2004) estudiaron a 6 adultos con FQ, con un grado de afectación pulmonar moderado-severo y observaron que el espacio muerto no era el factor fundamental de la limitada función respiratoria, sino que el volumen corriente subóptimo que introducían en sus pulmones llevaba a un aumento de la frecuencia respiratoria. Una proporción importante del volumen tidal o corriente queda en el espacio muerto por lo que la ventilación en ejercicio es deficitaria si no se consigue aumentar el volumen de aire que se introduce con cada respiración¹⁷. Pero las características de la dinámica ventilatoria de los pacientes afectados de FQ exhibe algunas particularidades como se ha podido comprobar en algún estudio. Keochkerian D. *et al.* (2008) estudiaron el patrón respiratorio adoptado durante el ejercicio de nueve niños diagnosticados en estadio leve-moderado demostrándose una frecuencia respiratoria más alta y una disminución del flujo respiratorio y alargamiento de la espiración con retención de CO₂¹⁸.

La caída de la saturación transdérmica de oxígeno (SatO₂) podría aparecer en los pacientes con déficit en la capacidad de tolerancia al esfuerzo (se considera que si es menor al 90%, la presión parcial de oxígeno arterial cae por debajo de 60 mmHg). En la aplicación de oxígeno suplementario para hacer ejercicio físico en los pacientes con FQ se han pronunciado diversos autores entre los que destaca McKore *et al.*¹⁹. En esta misma línea de intervención con los pacientes que caen en hipoxemia con el ejercicio se han planteado otras alternativas, como demuestra el reciente estudio de Falk B. *et*

al.(2006) donde se exhibe el efecto de la baja altitud en el Mar Muerto sobre la capacidad del ejercicio y la respuesta cardio-pulmonar en pacientes afectados de FQ moderada – severa²⁰. La presión atmosférica aumentada por la baja altitud incrementa la cantidad de oxígeno inspirado (FiO₂). El objeto de esta investigación era ver el efecto del enriquecimiento natural del oxígeno y la respuesta fisiológica al ejercicio máximo y sub-máximo en los pacientes afectados de FQ. Durante el ejercicio submáximo la saturación de oxígeno en sangre periférica mejoró en el Mar Muerto comparado con el nivel del mar a todas las intensidades de esfuerzo físico. En conclusión, estos resultados sugieren que incluso una breve estancia en el Mar Muerto aporta beneficios a los pacientes afectados de FQ de intensidad moderada-severa.

I.2.1.2.- Limitación muscular

Hasta que en 1995, De Meer *et al.* estudiaron la posible alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial en relación con el rendimiento del músculo esquelético en pacientes con fibrosis quística, siempre se atribuyó la intolerancia al ejercicio al déficit de la función pulmonar y al pobre estado nutricional. Este autor calculó la síntesis de ATP en el músculo esquelético durante el ejercicio submáximo en ocho pacientes con fibrosis quística con edades comprendidas entre los 12-17 años, y en 19 controles sanos de edades 8-36 años. El pH intracelular fue mayor en los pacientes con fibrosis quística que en los controles. Esto se atribuyó a probables cambios fisiopatológicos secundarios en el músculo esquelético en la fibrosis quística. En el único estudio que se ha objetivado una intervención controlada de 6 meses mediante entrenamiento de fuerza muscular en un grupo de pacientes con FQ²¹ no se produjo ninguna mejora de la fuerza e incluso se testó una disminución en un subgrupo de pacientes. En contraposición a

esto, diferentes estudios abogan por el entrenamiento de los músculos de la respiración^{22,23}. Ello muestra un aumento de la calidad de vida así como un patrón ventilatorio más efectivo para las actividades básicas de la vida diaria de los pacientes con FQ.

La placa motora es la inervación de un nervio motor sobre un grupo muscular efector. Mely *et al.*(2007) estudiaron la función neuromuscular de los pacientes con fibrosis ya que se habían postulado que existía una disfunción a este nivel²⁴. No se pudo corroborar este hecho en este estudio ya que no hubo diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control en la fuerza isométrica y el registro electromiográfico tras la fatiga muscular.

I.2.1.3.- Hipertensión pulmonar

Una de las contraindicaciones relativas del ejercicio en los pacientes con fibrosis quística y una avanzada afectación de la función pulmonar es el extremado incremento de la presión en la arteria pulmonar. Rovedder *et al.*(2008) estudiaron la posible relación existente entre presión sistólica en la arteria pulmonar y la capacidad submáxima al ejercicio en la prueba de los 6 minutos caminando. Para ello utilizaron el ECO-Doppler y el diámetro del ventrículo derecho después de la prueba. Desarrollaron un estudio transversal en 39 pacientes de entre 23,7 +/- 6,3 años y se concluyó que la presión pulmonar sistólica de la arteria pulmonar no se correlacionaba significativamente con la distancia caminada pero el consumo de oxígeno máximo al final de la prueba sí se definió como un buen predictor de la presión pulmonar sistólica²⁸.

I.2.1.4.- Inflamación sistémica

Ha sido postulado que el ejercicio extenuante en los pacientes con FQ aumentan los mediadores de la inflamación por lo que se podrían estimular los procesos proinflamatorios del parénquima pulmonar. Ionescu AA *et al.*(2006) han estudiado la respuesta fisiológica sistémica de los mediadores de la inflamación en pacientes con FQ tras un ejercicio de intensidad moderada observando que la concentración de citoquinas fue mayor en los enfermos que en los sanos. Pensaron que el efecto de aumento de lactato de los pacientes respecto de los controles podría causar los niveles elevados de IL-6. Una alteración del metabolismo mitocondrial en los pacientes con fibrosis podría ser el causante del aumento de lactato y por tanto la producción de citoquinas. El aumento de IL-6 estimula la glucogenolisis hepática en primera instancia para aumentar la glucosa en sangre, pero un aumento desmesurado interviene en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal incrementando las dosis de cortisol plasmático para reducir la inflamación. Todo este proceso puede acelerar el catabolismo titular a niveles tanto muscular como óseo, lo que denota que los pacientes afectados tengan tendencia a la poca ganancia de masa muscular en el ejercicio físico y puedan presentar fragilidad ósea²⁶.

I.2.1.5. Estado nutricional y coste energético

Los gastos energéticos aumentan durante las exacerbaciones de la infección respiratoria crónica y disminuyen después del tratamiento antibiótico intravenoso. Beghin *et al.*(2005) estudiaron este efecto por calorimetría indirecta en reposo y durante la actividad física en niños de 16 años afectados de FQ. Después de 14 días de antibióticos

intravenosos, los gastos energéticos calculados fueron reducidos, particularmente en ejercicio. Los investigadores atribuyeron esta disminución en el coste energético a una menor inflamación de las vías aérea²⁵. En la malnutrición, cada vez mejor controlada en la Unidades especializadas de FQ, un ejercicio físico extenuante puede llevar a un estado hipercatabólico que agrave la situación nutricional del paciente²⁶.

I.2.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL EJERCICIO EN FIBROSIS QUÍSTICA

La función pulmonar y el estado nutricional debido a la insuficiencia del páncreas exocrino son los puntos fundamentales que más importancia han cobrado en la historia del estudio de la capacidad y tolerancia al ejercicio en la FQ. Selvadurai *et al.*(2002) examinaron en uno de los estudios mejor diseñados, la actividad de 148 adolescentes e infantes con FQ. Los niños con FQ fueron tan activos como los sanos y sorprendentemente los infantes de ambos sexos con afectación exhibieron mayor actividad que sus respectivos controles. No obstante, el sexo femenino mostró en líneas generales menor nivel de actividad física que el sexo masculino, tanto en los pacientes como en los controles. Los adolescentes masculinos con FQ con afectación leve eran considerablemente más activos que sus controles pero los sujetos con afectación moderada y severa resultaron menos activos²⁸. Este estudio correlacionó la actividad y calidad de vida diaria percibida subjetivamente. También se cuantificó otras variables como la función pancreática exocrina. En los niños con FQ se mostraron correlaciones positivas significativas entre niveles de actividad y capacidad aerobia, capacidad anaeróbica y calidad de vida percibida. El índice de masa corporal se relacionó positivamente pero de forma débil con la función pulmonar en los niños con afectación

moderada-severa. Asimismo, este parámetro nutricional se asoció con mayor fuerza a altos niveles de intensidad. Las muchachas adolescentes con insuficiencia pancreática exhibieron peor tolerancia al ejercicio físico (capacidad anaerobia y capacidad aerobia) y peor calidad de vida que las muchachas con función pancreática exocrina aceptable.

Tras una revisión de las Unidades de FQ en Alemania para determinar la opinión y utilidad de programas de ejercicio físico en las distintas unidades especializadas, Barker *et al.*(2004) determinaron que el 31 % de los servicios especializados incluyeron el ejercicio en el protocolo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con FQ. El 87% de los rehabilitadores pulmonares expresaron interés en ampliar los protocolos de ejercicio físico en el manejo pronóstico y terapéutico de los pacientes²⁹. Un trabajo canadiense mostró diferencias respecto a la inactividad entre ambos sexos, plasmando como hecho más significativo los cambios progresivos del FEV1 en las chicas que no se ejercitaban con asiduidad³⁰.

I.2.3.-PRUEBAS DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA RESPUESTA AL EJERCICIO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

I.2.3.1.- Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo permite analizar la respuesta del paciente al ejercicio y evaluar sus reservas funcionales ante un estrés físico máximo. La demanda celular de oxígeno que el paciente experimenta en la prueba de ejercicio cardiopulmonar necesita poner en funcionamiento tres sistemas para ayudar el transporte de O₂ desde la atmósfera a la mitocondria: (1) Sistema cardiocirculatorio (aumento del gasto cardíaco); (2) Aparato pulmonar (aumento de la ventilación e intercambio de gases); (3) microcirculación del

músculo esquelético (capacidad de extracción de oxígeno mediante la disociación de la curva de la oxihemoglobina). En el sujeto sano la respuesta ventilatoria no es un limitante en la capacidad de esfuerzo. El aumento de la ventilación por minuto ($V'E$) se hace a expensas del volumen circulante (VT) hasta alcanzar una meseta (50% de capacidad vital). Posteriormente aumenta paulatinamente la frecuencia respiratoria. La ventilación por minuto no llega a sobrepasar el 60% de su máxima capacidad ventilatoria (MVV). El sujeto normal tiene una gran reserva respiratoria y de esta forma la ventilación no hace que su capacidad al esfuerzo esté limitada. El volumen residual puede sufrir pequeñas elevaciones. El gasto cardíaco aumenta de 4 a 6 veces durante el ejercicio y la frecuencia cardíaca se multiplica por 3 produciendo un volumen de eyección de 1,5 a 2 veces superior. Se produce un aumento de la presión sanguínea sistémica a pesar de que las resistencias vasculares sistémicas descienden, explicado esto por el gran aumento del gasto cardíaco. La diferencia arterio-venosa de oxígeno ($D(a-v)O_2$) se incrementa de 2 a 3 veces. La diferencia máxima promedia es de 160 m/L lo que indica que los músculos en actividad pueden extraer casi completamente el oxígeno arterial. El factor limitante del ejercicio en un individuo sin afectación pulmonar es precisamente la incapacidad del miocardio de aumentar más el gasto cardíaco para satisfacer la demanda tisular de oxígeno. En ejercicios progresivos, la producción de carbónico (VCO_2) y el consumo de O_2 (VO_2) aumentan proporcionalmente con la ventilación. El cociente entre los dos parámetros es el llamado cociente respiratorio ($RER = VCO_2/VO_2$) que basalmente suele ser en torno 0,8.

El consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) es la cantidad de oxígeno consumida a máximos esfuerzos y supone una medida de **la capacidad de transportar oxígeno a los**

tejidos. El umbral anaeróbico o láctico (AT) es el nivel de ejercicio en el que la producción energética aeróbica es suplementada por mecanismos anaeróbicos y se refleja por un incremento de lactato en sangre. La medida del umbral se puede hacer directamente mediante gasometrías, siendo ésta el patrón oro para ver el ácido láctico sanguíneo, pero es una determinación invasiva. El llamado método convencional, umbral ventilatorio o umbral de equivalente ventilatorio, se basa en que el volumen minuto aumenta directamente proporcional al VCO_2 e inversamente proporcional al VO_2 . El umbral coincide con el punto de mantenimiento del equivalente ventilatorio para el CO_2 (VE/VCO_2) con aumento del equivalente para el oxígeno (VE/VO_2). Es en este punto donde la VCO_2 comienza a producirse en exceso respecto el VO_2 , el RER (cociente respiratorio) es aproximadamente de 1 ó superior.

El segundo método indirecto es el de la V- slope o umbral de intercambio gaseoso. Se basa en la relación directa del VCO_2 y el VO_2 . Antes del AT existe una relación lineal entre la producción de CO_2 y el consumo de oxígeno, mientras que en el AT el CO_2 producido está en relación con la producción de lactato y no con el VO_2 . Por ello la pendiente cambia haciéndose más elevada. El VO_2 en el cual ocurre el cambio de la pendiente se corresponde con el AT (umbral anaeróbico). El umbral anaeróbico ocurre entre el 50 - 60% del VO_2 máx. y se encuentra descendido en las enfermedades cardíacas; en la FQ o es normal o no llega a alcanzarse debido a su reducida capacidad física en la prueba de esfuerzo. En esta patología suele estar aumentado el equivalente para el O_2 (VE/VO_2) ya que se necesita introducir en los pulmones mayor cantidad de aire para poder consumir un litro de O_2 debido a que suele estar aumentado el espacio muerto y disminuido el volumen corriente.

El pulso de oxígeno viene definida como la cantidad de oxígeno que es movida en cada latido ó volumen sistólico cardíaco y cuando está reducido es indicativo de un déficit en el gasto cardíaco. En los enfermos con patología respiratoria (FQ, EPOC...), sin afectación cardíaca, también están reducidos los pulsos de O₂, pero mantiene una pendiente similar al del sujeto normal.

La cinética del consumo de oxígeno está descrita clásicamente en tres fases: aumento del VO₂ rápido al inicio, por el aumento de la circulación pulmonar con sangre desoxigenada procedente de los músculos (fase I), una fase II que puede ser descrita mediante una ecuación monoexponencial (ver figura 3) donde puede verse un retraso en la cinética de consumo en los pacientes con FQ y la fase III de meseta o equilibrio. Esta última a veces no se produce porque el paciente abandona por cansancio u otra causa. Hebertreit *et al.* (2005) examinaron la cinética de consumo de oxígeno en 16 pacientes afectos, pero físicamente aptos para el ejercicio comparándolos con controles. Observan que la fase II se vio sutilmente afectada en comparación con los controles. Especularon que se debía por alteración en el metabolismo periférico en la entrega de oxígeno en combinación con los mecanismos centrales (a nivel pulmonar). La alteración en la entrega del oxígeno a nivel de la microcirculación muscular fue denominado como un posible factor de confusión en su otro estudio sobre la estimación del nivel de actividad física y el consumo máximo de oxígeno. En este estudio, en el que incluyó a 71 pacientes con FQ (12-40 años, 36 hembras y 35 varones) utilizó también la prueba de Wingate para medir la potencia anaeróbica muscular. Llegó a la conclusión de que entrenar a niveles altos de actividad física, además de una mejorar la función pulmonar y muscular, aumenta la capacidad aeróbica en sujetos afectos de FQ³¹.

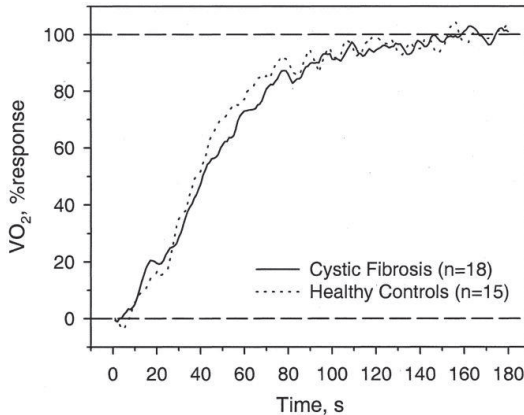


Figura 3: Ecuación monoexponencial de la fase II de la cinética de O₂ en la prueba de esfuerzo. Los pacientes con FQ presentan ligero retraso en el consumo de O₂ que posteriormente es igualado a los controles. Tomado y modificado de Hebestreit *et al.*(2005)³¹.

I.2.3.2.-Las pruebas de paseo

Se han mostrado como pruebas fáciles de reproducir y con importante peso en la estadificación y pronóstico en las enfermedades pulmonares crónicas. La prueba de los 6 minutos o también llamada por su traducción del inglés 6MWT (*six minutes walking test*), es una prueba de paseo validada en los pacientes con FQ. Las pruebas de marcha no tienen la necesidad de ser realizadas en los laboratorios de función pulmonar ni se requieren el equipamiento tecnológico ni el personal tan cualificado que es indispensable para la realización de la prueba de esfuerzo. No se consideran alternativas a las pruebas de laboratorio sino complementarias para tener una estimación más cercana al nivel físico y funcional del paciente. No se debe menospreciar este tipo de pruebas ya que se acercan más a la actividad de la vida diaria de los pacientes con FQ. Se correlacionan positivamente con la tasa de reingresos. Ante la medición del FEV1 presenta la ventaja de que los cambios realizados en las pruebas de paseo son más duraderos que los que se observan en las espirometrías. También predice mortalidad y

morbilidad en los pacientes con disfunción ventricular y presenta una buena sensibilidad a los efectos terapéuticos ofrecidos por el entrenamiento, fármacos, trasplante...

La reproductibilidad de la prueba de los 6 minutos ha sido validada para la FQ³². Es imprescindible hacer como mínimo dos pruebas ya que la misma lleva una mínima curva de aprendizaje y por ello es aconsejable contabilizar el mejor resultado obtenido de las dos pruebas. En este test la mínima diferencia clínicamente significativa para un paciente es de 35 metros.

Otra prueba de paseo aceptada y validada en el entorno hospitalario tras la administración de antibioterapia intravenosa es la prueba de la lanzadera (MST: modified shuteld test). El sujeto camina a velocidades cada vez mayores hasta la extenuación³³.

1.2.3.3.- Monitor portátil metabólico

El aumento de los medios tecnológicos ha aportado avances en la objetivación de la actividad física diaria. En un reciente estudio de Troosters *et al.*(2009) se analizó la actividad física diaria de pacientes con FQ a través de un monitor metabólico portátil que contabiliza el tiempo de actividad física diaria a diversas intensidades de trabajo y el número de pasos al día³⁴. Este instrumento registra las señales fisiológicas provenientes de cinco sensores: dos acelerómetros, temperatura corporal, disipación térmica e impedancia de la piel y grado de humedad. Además se utilizan algoritmos de reconocimiento de patrones de movimientos relativos a distintos tipos de actividades físicas con objeto de calcular el gasto energético. Otros estudios previos ya emprendieron el uso del acelerómetro para cuantificar el ejercicio en la FQ e investigar

el beneficio del mismo sobre el impacto de la enfermedad sobre la capacidad aeróbica y la función pulmonar³⁵⁻³⁹.

I.2.3.4.-Cuestionarios de actividad física en la fibrosis quística

Aunque han sido utilizados con anterioridad, recientemente, un estudio de Wells *et al.* ha validado un cuestionario para evaluar el nivel de actividad física diaria en los pacientes con FQ. Las conclusiones de este estudio sugieren que el HAES (*Habitual Activity Estimation Scale*) es reproducible y fiable para los niños y adolescentes con FQ⁴⁰.

I.2.3.- PROGRAMAS DE ENTRENAMIENTO EN LA FQ

El ejercicio como terapia se basa en la hipótesis de que un organismo se adapta al estrés al que es sometido. Para que una adaptación se lleve a cabo se ha de aplicar una carga mayor a la que un organismo o tejido está habituado. Por el contrario, si un organismo o tejido no es estresado, se “desentrena” y pierde la capacidad que previamente ejerció siendo sólo capaz de responder a una carga menor. En la aplicación del ejercicio como medida terapéutica es muy importante proporcionar y ajustar el tipo y la cantidad de “sobrecarga” adecuadas para provocar las adaptaciones que deseamos sin ocasionar lesiones. Esta generalidad de la fisiología del entrenamiento ha sido estudiada durante las tres últimas décadas para mejorar la aptitud aeróbica. Se piensa que podría mantener o retardar el descenso de la función pulmonar, mejorar la calidad de vida de los pacientes y, posiblemente, ampliar la longevidad de los pacientes con FQ.

Los programas revisados contienen una gran variedad de actividades como natación, salto de trampolín, montar en bicicleta, circuitos con pesas y componentes de resistencia... Es necesaria una motivación intrínseca en el que juegan un papel esencial sus educadores. Como menciona la revisión realizada por la Cochrane, la mayoría de los programas de entrenamiento han sido de duración menor a tres meses, representado un periodo excesivamente corto para valorar las ventajas significativas del ejercicio sobre los parámetros mencionados. Si los programas de ejercicios lograran mantener o retrasar el empeoramiento de la función pulmonar sería una grandiosa ventaja ya que es consabido que ésta se deprime entre el 1-3% cada año. Esto sugiere que estudios de menos de 12 meses de seguimiento difícilmente pueden detectar diferencias significativas en la función pulmonar entre afectados de FQ y controles debido a la intervención terapéutica¹⁶.

La realización de actividad física programada, además del efecto positivo sobre la musculatura ventilatoria y el efecto vibratorio sobre la vía aérea, también posee un efecto beneficioso sobre el deficiente aclaramiento mucociliar de los pacientes con FQ. Hebestreit *et al.*(2007) reflejaron que el ejercicio a intensidad moderada (correr al trote, montar en bici...) inhibe la conductancia al sodio en el epitelio respiratorio lo que desencadena un incremento del arrastre de agua hacia la parte luminal de la vía respiratoria y, por consiguiente, un aumento de la fluidificación del moco, el mismo papel del suero hipertónico inhalado^{41,42}.

La FQ ha preocupado a los investigadores en dos vertientes fundamentales, una, la curación de la enfermedad y otra, aumentar la calidad de vida de los pacientes. El

ejercicio físico ha demostrado según Klijn *et al.* (2004) que después de tres meses de un programa supervisado de entrenamiento anaeróbico con un componente aeróbico, se obtiene una mejor calidad de vida percibida como se objetiva en su cohorte de niños afectados de FQ leve-moderada⁶. Según el mismo investigador, el ejercicio anaeróbico sigue implementando la calidad de vida después de los tres meses que duración del programa de entrenamiento. Este estudio sugiere que en la prescripción de actividad física en la FQ se deben incorporar ejercicios anaeróbicos, ya que se incrementaría tanto la fuerza muscular como la resistencia al ejercicio moderado-intenso. De esta forma los pacientes experimentan mayor tolerancia a los juegos y actividades propias de la edad infantil y juvenil, traduciéndose en una mayor adherencia al programa. Además al experimentar cambios psicosociales después del entrenamiento se reafirma el impacto multidimensional del ejercicio en la FQ.

El aumento de la fuerza muscular puede mejorar la autopercepción y estima de las personas con FQ. El entrenamiento de esta cualidad física fue comparada con el ejercicio aeróbico por el grupo de Orenstein en un estudio controlado y aleatorizado. Los resultados de este trabajo extrapolaron que en esta cohorte de pacientes tanto el entrenamiento de la capacidad aeróbica como de la fuerza resistencia del tren superior aumentaban la fuerza general de todo el cuerpo y la potencia máxima⁴³.

Otro enfoque distinto para abordar el ejercicio rehabilitador en los pacientes con FQ llevó a un grupo de investigadores a programar entrenamientos sobre el principal músculo de la respiración, el diafragma, con la intención de frenar el descenso de la función pulmonar²². Se intentó correlacionar el entrenamiento inspiratorio y la capacidad del ejercicio en adultos con FQ, en un programa de ocho semanas de

entrenamientos muscular inspiratorio de alta intensidad (IMT) al 80% del esfuerzo máximo y dio lugar a ventajas significativas tales como el aumento de la PIM (presión inspiratoria máxima), el grosor del diafragma durante la contracción, la capacidad pulmonar, W_{max} . (potencia máxima) y una mejora ostensible del estado psicosocial.

Los ejercicios de saltos al agua desde trampolín han sido comentado como una actividad beneficiosa para los pacientes con FQ por la hipotética movilización del moco en la vía respiratoria. Se han revisado los estudios sobre este deporte en los afectos y la mayoría de los artículos divulgaron que se dieron otra lesiones relacionadas con el uso del trampolín. Pero concluyeron que las ventajas que puede producir este ejercicio eran mayores a los riesgos de lesionarse⁴⁴.

Como se ha intentado plasmar con los trabajos comentados, el entrenamiento físico puede ser un elemento fundamental en la vida de los pacientes con FQ, pero el entrenamiento óptimo y su intensidad aún no están claramente definidos. En el estudio de Sahlberg *et al* (2008) se analizó el efecto de seis meses de entrenamiento sobre la fuerza muscular y la resistencia. El único resultado claro fue una disminución de la fuerza a los seis meses en un subgrupo de sujetos con FQ posiblemente por aumento del daño muscular ya que aumentaron los niveles de IL-6 (estrés oxidativo)²¹.

Según la bibliografía revisada sobre la metodología del entrenamiento en la FQ, lo que queda claro es la necesidad de diseñar estudios prospectivos controlados a largo plazo para establecer el nivel óptimo de intensidad del entrenamiento así como las vías energéticas a entrenar para aportar el mayor beneficio los pacientes afectos de esta patología crónica¹⁶.

I.2.6.- EL EJERCICIO EN LA FQ. RESUMEN DE LA APORTACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

De la revisión realizada en la literatura se concluye que:

1.-El entrenamiento físico es ya parte del conjunto de medidas que se ofrecen a la mayoría de las personas con fibrosis quística en las Unidades Especializadas de FQ.

2.-No existen estudios que contraindique el ejercicio físico moderado en los pacientes con FQ.

3.-Se necesitan nuevas investigaciones para evaluar exhaustivamente los beneficios a largo plazo de los programas de entrenamiento en personas con FQ, y es necesario determinar los protocolos (aeróbico, anaeróbico o una combinación de éstos) ideales según el grado de afectación pulmonar y estado nutricional aunque algunos trabajos han postulado que la indicación de programas aeróbicos en los adultos debe hacerse en función de la afectación pulmonar y el trabajo anaeróbico según el estado nutricional^{14,16}. En los niños tanto la función pulmonar como el peso magro son los indicadores para programar entrenamiento anaeróbico⁶.

4.-El ejercicio en general incrementa la calidad de vida de los niños con FQ y es positivo para su percepción psicosocial⁶, además de haberse demostrado en un estudio a tres años de seguimiento en niños un retardo del deterioro de la función pulmonar⁴⁵.

5.-El aumento de flujo en la vía aérea puede ayudar a la fluidificación del moco por la inhibición de los canales de sodio aunque quizás, para que esto ocurra, es necesario

mucha actividad física diaria⁴¹. Por ello, se propone combinar el ejercicio con la fisioterapia respiratoria⁴⁶.

I.3. TEJIDO ÓSEO EN MOVIMIENTO

I.3.1.-EMBRIOLOGÍA ÓSEA

Los huesos del cráneo, las extremidades y la columna vertebral se forman de distinta manera. El proceso de osificación comienza durante la novena a duodécima semanas del periodo fetal. Los huesos planos, por ejemplo los del cráneo, se mineralizan a través de un proceso en el que las células mesenquimatosas inmaduras se diferencian directamente en tejido óseo. A este proceso se le denomina formación ósea intramembranosa sin formarse previamente células de estirpe cartilaginosa. No obstante, en la mayoría de los huesos del cuerpo, el mesénquima forma en primer lugar cartílago, que sirve de tutor osificándose gradualmente en un proceso que se denomina formación ósea endocondral. La mayor parte de los huesos largos del cuerpo se forman de esta manera. Las extremidades comienzan a desarrollarse en forma de cartílago durante la sexta semana, en la que ya es posible reconocer lo que serán un día brazos y piernas. La osificación endocondral de estos huesos comienza hacia final del periodo embrionario. El cartílago central se mineraliza, y es destruido después por células de tipo osteoclasto destructoras de hueso. El proceso avanza a lo largo del hueso, acompañado por el crecimiento de los vasos sanguíneos y de las células progenitoras óseas, que son formas precursoras de los osteoblastos constructores de hueso. Estas células forman el tejido osteoide, que posteriormente se mineraliza.

La columna vertebral comienza a desarrollarse en la cuarta semana de vida fetal. Las vértebras y las costillas se desarrollan a partir de vértebras primitivas derivadas del mesoderma embrionario. Estas vértebras primitivas, conocidas como somitas, pueden verse como prominencias a lo largo de la espalda del feto.

La regulación del crecimiento del esqueleto en el niño está controlada por la hormona de crecimiento hasta la pubertad, en la que la testosterona y los estrógenos desempeñan el papel más importante. El crecimiento de los huesos largos tiene lugar en las placas de crecimiento epifisario (fisis) a través de un proceso continuo de formación de hueso endocondral. Una vez completo el crecimiento longitudinal, se fusionan las placas epifisarias de los extremos de los huesos largos. No obstante, los huesos y el esqueleto continúan siendo un tejido muy dinámico. En el interior del esqueleto hay un equilibrio continuo entre los osteoclastos, que degradan el hueso, y los osteoblastos, que lo construyen⁴⁷.

I.3.2. ESTRUCTURA DEL HUESO Y REMODELADO ÓSEO

La característica que hace al hueso diferente del resto de los tejidos es su alto contenido en sustancias inorgánicas minerales combinadas íntimamente con una matriz orgánica rica en agua, colágeno y proteoglicanos. Las sustancias inorgánicas más importantes son el calcio y el fósforo, pero también podemos encontrar magnesio, sodio, carbonato y flúor. El hueso está construido según el mismo principio que el hormigón armado; el hormigón sólo posee gran resistencia a la compresión, pero carece de resistencia a la tracción. Para darle resistencia a la tracción, se insertan en el hormigón barras de acero. Del mismo modo, la resistencia a la compresión de la hidroxiapatita se ve reforzada por la resistencia a la tracción que proporciona el colágeno. El tejido óseo está formado por un 80% de materia mineral y un 20% de materia orgánica. Contiene matriz orgánica, minerales y células óseas. La matriz orgánica está formada principalmente por fibras de colágeno, entre las que son especialmente abundantes las denominadas de tipo I, sintetizadas por los osteoblastos. El colágeno consta de cadenas proteicas, en las que

cada unidad de colágeno contiene un trímero de dos cadenas peptídicas alfa 1 y una cadena alfa 2. Al microscopio, las fibras de colágeno parecen dispuestas en agrupaciones paralelas. En las láminas adyacentes, las fibras están orientadas en un ángulo de 45° respecto a las láminas más cercanas, patrón que se repite en todo el hueso y contribuye a sus propiedades biomecánicas. El componente mineral del hueso comprende calcio, fosfato y bicarbonato (en una relación 10:6:1), en forma de hidroxiapatita y fosfato cálcico. Los cristales de hidroxiapatita están dispuestos en contacto íntimo con las fibras de colágeno⁴⁸.

La estructura del hueso, con componentes orgánicos e inorgánicos muy organizados, proporciona una resistencia mecánica máxima con la mínima masa posible. Esto proporciona las propiedades necesarias para hacer frente a influencias externas como la presión, la torsión y la flexión⁴⁹.

El esqueleto está formado por dos tipos de hueso, el hueso cortical y el trabecular. El hueso cortical se encuentra en la diáfisis de los huesos largos, la capa fina externa de muchos de los huesos del organismo y las epífisis de los huesos largos. La sangre llega por una red de vasos pequeños formados por los canales de Havers que discurren paralelos a la superficie del hueso por los canales de Volkman, que forman una red radial perpendicular. El hueso cortical a menudo contiene menos de un 10% de porosidades.

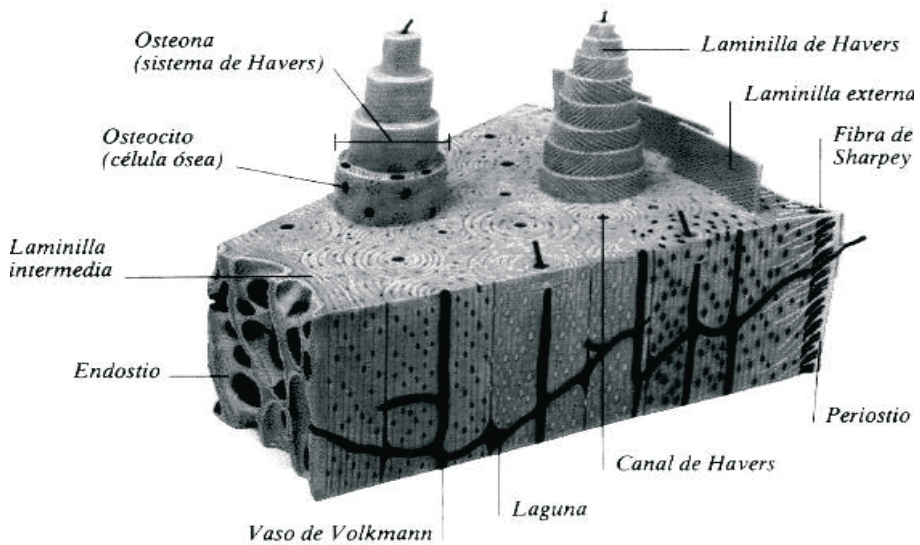


Figura 1.4: Ultraestructura del tejido óseo. Tomado de www.geocities.com

La estructura trabecular se halla en el interior del hueso y comprende la mayor parte de la superficie ósea. Este tejido óseo está constituido por una red tridimensional de trabéculas óseas. Su estructura proporciona la mayor resistencia con la menor cantidad posible de materia. El hueso trabecular supone el 20% de la masa ósea total, pero representa al menos el 75% de la superficie total de hueso en contacto con la médula ósea. Todos los cambios de la estructura ósea y el recambio esquelético de hueso se origina en esta zona que rodea la médula ósea. La sangre procede de la cavidad medular, por lo que normalmente no hay tejido vascular en el hueso trabecular. Como se ha mencionado anteriormente tanto los osteoblastos como los osteoclastos intervienen en la actividad coordinada de formación y resorción del hueso durante el crecimiento, modelado y proceso de remodelado.

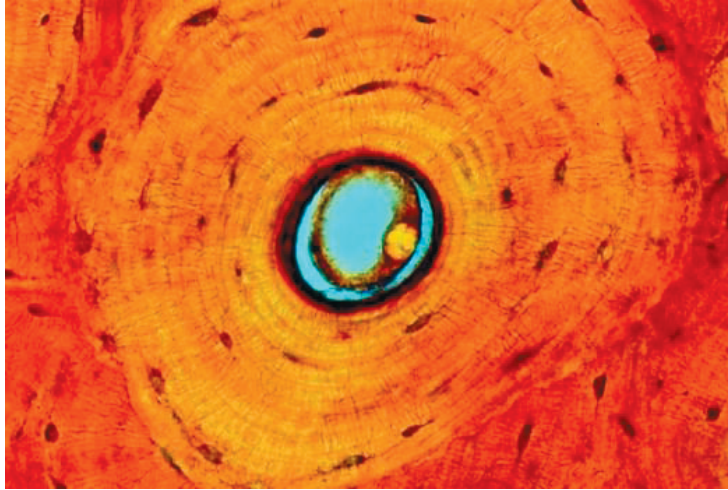


Figura 1.5: Corte histológico de hueso compacto donde pueden observarse los osteocitos con sus prolongaciones a través de los canalículos calcióforos. En el centro existe un conducto de Havers, por donde discurre un paquete vasculonervioso. Los depósitos de minerales en forma de círculos concéntricos similares a los anillos de crecimiento de un árbol. Tomado de Östen Ljunggren, Hueso Vivo.

Los huesos largos crecen longitudinalmente, en perímetro y en las articulaciones. La diáfisis del hueso se osifica en primer lugar, y el crecimiento longitudinal tiene lugar en las placas de crecimiento de las zonas epifisarias de los huesos largos, que se fusionan una vez que se alcanza la talla definitiva. El modelado es el proceso celular en el que se sustituye el hueso viejo por tejido nuevo y continúa durante toda la vida⁵⁰.

Los osteoclastos multinucleados inician el proceso al agruparse sobre la superficie del hueso, en la que excavan cavidades de resorción. A continuación tiene lugar la formación del hueso nuevo. Los osteoblastos sintetizan matriz osteoide, que se mineraliza en el siguiente estadio del proceso. Unos pocos osteoblastos, alrededor de un 10%, quedan incluidos en la matriz osteoide. Estas células se denominan osteocitos, y son capaces de comunicarse entre sí y con las células de la superficie del hueso

mediante una red de espacios cilíndricos delgados denominados canalículos. No está establecido claramente el papel de los osteocitos. Se cree que son las células óseas capaces de detectar las tensiones mecánicas. El hueso está cubierto por una capa de células derivadas de los osteoblastos, denominadas células de recubrimiento óseo. Los osteoclastos maduros acceden a la superficie ósea cuando se retiran a un lado las células de recubrimiento óseo. La resorción tiene lugar a través de la secreción de enzimas proteolíticas y protones por los osteoclastos. Éstos sólo son capaces de reabsorber hueso mineralizado; el tejido osteoide y el cartílago no calcificado quedan aislados de la acción de estas células destructoras de hueso.

El equilibrio entre estos procesos determina la densidad y la calidad del hueso. Actualmente la densidad de mineral se monitoriza en los pacientes de riesgo óseo pero no existe de rutina una técnica para observar la calidad ósea.

Durante la formación y mantenimiento del esqueleto, predomina la actividad de formación de hueso. Los osteoblastos sintetizan la matriz ósea, por lo que son responsables de gran parte del control local. Muchas de las sustancias que estimulan principalmente la resorción del hueso tienen un efecto directo ligero o nulo sobre los osteoclastos, mientras que los osteoblastos han recibido impulsos estimuladores obteniendo este balance positivo hacia la formación. Durante la resorción ósea, se liberan factores de crecimiento de la matriz ósea que estimulan la formación y la activación de nuevos osteoblastos a través de un mecanismo de retroalimentación. Estos son después estimulados para formar la cantidad correspondiente de hueso nuevo en la cavidad de resorción.

Los osteoclastos proceden de células madres hematopoyéticas de la médula ósea. Estas células madres se diferencian en preosteoclastos que migran a la superficie del hueso, en la que se funden para formar células multinucleadas, siendo de las mismas características que las de otros tejidos (Kupfler en el hígado, microglía en el sistema nervioso, macrófagos de la sangre...). Son capaces de unirse a la superficie del hueso cuando la capa unicelular de osteoblastos (células de recubrimiento óseo) se retira y ofrece una abertura. Son células cualificadas para disolver el colágeno, los componentes minerales y las células óseas. La superficie que mira a la matriz ósea está plegada en numerosas proyecciones digitiformes que forman un borde festoneado, cuya función es aumentar la superficie de la membrana celular. Las proyecciones también fijan firmemente la célula al hueso subyacente, lo que es un requisito necesario para asegurar un proceso de resorción sin problemas. Los osteoclastos se mueven a través de la superficie del hueso excavan de 40 a 60 μ m en el hueso, momento en que el proceso suele detenerse. La superficie del hueso subyacente expuesto está desnuda, con fibras de colágeno visibles en la base de la cavidad. Esta depresión creada por los osteoblastos se denomina laguna de Howship. La resorción tiene lugar en el hueso cortical mediante un proceso similar por el que los osteoclastos se abren camino “devorando” el hueso hasta formar varios túneles a lo largo del hueso.

La actividad de los osteoblastos está determinada por estímulos mecánicos, de la misma forma que la actividad de los osteoclastos. Muchos de los estimuladores primarios de la resorción ósea, como la paratohormona, la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral b (TNF-b), tienen efectos mínimos o nulos sobre los osteoclastos. El osteoblasto tiene receptores para estas sustancias, y hay pruebas de que una vez estimulados, los osteoblastos liberan una señal que induce la resorción de los osteoclastos. Las

citoquinas y los factores de crecimiento, por ejemplo el TGF- β , que se liberan de la matriz en el curso de la resorción ósea, actúan como bucles de retroalimentación que estimulan la formación de osteoblastos y los activan para producir una cantidad fija de hueso en la cavidad de resorción. Durante la fase de construcción activa de hueso, los osteoblastos cuboides yacen juntos agrupados estrechamente y producen matriz ósea con una velocidad relativamente constante. Algunos osteoblastos permanecen libres sobre la superficie, pero alrededor de uno de cada diez se empotra gradualmente formando matriz ósea dura mediante la formación de cristales de hidroxipatita entre las fibras de colágeno densamente empaquetadas. En un proceso de remodelado completo, la cantidad de hueso recién sintetizado será igual a la cantidad reabsorbida.

I.3.3.-MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA

Alrededor del 70% al 80% de la masa ósea está determinada genéticamente. El carácter hereditario de la calidad de la masa ósea y la tendencia familiar a desarrollar osteoporosis durante la edad avanzada están actualmente en boga de los expertos. En la FQ también se ha lanzado la hipótesis de que la fragilidad ósea viene determinada genéticamente pero no ha podido ser evidenciado estadísticamente en los escasos estudios realizados al respecto^{51,52}. No se conocen con precisión los genes responsables que determinan la masa ósea, aunque algunos datos parecen apuntar la importancia de variantes naturales de los receptores de la vitamina D y de los estrógenos, así como del colágeno de tipo I.

El estilo de vida también puede influir en la masa ósea. Se ha establecido que el ejercicio regular y más aún, el ejercicio acíclico de impacto sobre el esqueleto aumenta

la masa y la calidad ósea, sobre todo en las edades tempranas de la vida⁵³. Los ejercicios de fuerza muscular que ponen en tensión los extremos óseos también contribuye a este proceso. A su vez, la calidad del hueso se deteriora durante la inmovilización y la inactividad. Una dieta equilibrada que incluya una ingesta suficiente de calcio al menos 1000 mg al día en individuos jóvenes en crecimiento es otro requisito importante.

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica con una densidad mineral ósea (DMO) inferior en 2,5 desviaciones estándar o más a los valores medios registrados en sujetos jóvenes sanos del mismo sexo (T score). La disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo producen una mayor fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas. Los valores entre -1 y -2,5 desviaciones estándar se consideran indicativos de masa ósea baja u osteopenia

La osteoporosis suele avanzar insidiosamente, sin causar síntomas, hasta que ha alcanzado un estadio de fragilidad esquelética pronunciada y aparece la primera fractura osteoporótica. El diagnóstico se realiza frecuentemente con ocasión de esta fractura. El método diagnóstico más utilizado (Estándar Oro) es la medida de la masa ósea utilizando la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA). Los lugares en donde se realiza la medición con más frecuencia son la columna lumbar, el cuello proximal del fémur y la muñeca. También es posible determinar el contenido mineral óseo total del cuerpo con este método. La tomografía computadorizada tiene la misma precisión y aplicaciones, pero expone al paciente a dosis de radiación mucho más altas. La ecografía es una técnica relativamente nueva para la medición de la densidad ósea y es un método que se está evaluando. Hay un estudio en la FQ que ha utilizado el ultrasonido para ponderar la cantidad ósea de los pacientes adultos⁵⁴.

I.4.-IMPACTO DE LA FQ SOBRE LA SALUD ÓSEA

La fragilidad ósea en los pacientes afectados de FQ fue descrita por primera vez en 1979. El incremento de fracturas y la baja densidad mineral ósea (DMO) son actualmente bien conocidas en esta patología que, si bien se le han atribuido una etiología genética^{51,52}, se postula la existencia una serie de factores intrínsecos a la afectación sistémica que promueven la fragilidad del hueso. Entre los factores que incrementan la pérdida de masa ósea se encuentran el déficit nutricional y/o retardo del crecimiento, el sedentarismo, la insuficiencia pancreática exocrina, el déficit de vitaminas D y/o K, la diabetes, el consumo prolongado de glucocorticoides e inmunosupresores en los trasplantados, el hipogonadismo así como los altos niveles de citoquinas inflamatorias producto de las exacerbaciones de la infección pulmonar².

Como consecuencia de estos factores se produce un desequilibrio en el recambio óseo donde se incrementa la reabsorción osteoclástica disminuyendo entre tanto la formación osteoblástica. Esta alteración del “turn-over” óseo puede aumentar el número de fracturas, así como la incidencia de cifosis a edades preocupantemente tempranas con el consecuente deterioro de los parámetros funcionales respiratorios⁵⁵. Si la afectación de la cantidad y calidad ósea es severa en estos pacientes puede estar contraindicado el trasplante de órganos². Por consiguiente, la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento para mantener la fortaleza ósea es una gran ayuda para incrementar la calidad de vida en los pacientes afectados de FQ.

Ya en 1979 se describió la fragilidad ósea en los pacientes con FQ^{56,57}. La baja densidad mineral ósea puede afectar a los adolescentes afectados de esta patología pero principalmente los adultos son los que más acusan la falta de fortaleza ósea. Por el contrario, en los niños los resultados obtenidos son contradictorios. En las diferentes series publicadas de afectados de FQ en todo el mundo⁵⁸⁻⁶², se ha objetivado prevalencias de hasta el 20-34% en los adultos para un Z-score por debajo de -2DE, mientras que hasta un 10% obtuvieron Z-score menor a -2,5DE. La prevalencia de osteopenia (menos de -1 DS) es de hasta el 85% de los individuos adultos sobre los que se ha estudiado esta variable. Las recomendaciones de la *Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Comité* que fueron publicadas en el año 2005 en el *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* postulan que en los paciente menores de 18 se debe obtener el Z score, entre 18-30 años el Z score ó T score y por encima de los 30 años el T score².

La prevalencia de la fragilidad ósea parece incrementarse en la población con mayor grado de afectación pulmonar y mayor desnutrición. Los más jóvenes y con mejor estado nutricional pueden tener DMO absolutamente normales⁶³ lo que podría indicar que la fragilidad del hueso en la FQ no se encuentra directamente relacionada con la mutación del gen CFTR, sino con los factores de riesgo anteriormente mencionados. Otros estudios han objetivado relación entre el FEV1 ó IMC (índice de masa corporal) y DMO⁵⁸⁻⁶¹. Los pacientes con un FEV1<30% se han relacionado con cierto grado de cifosis, fracturas vertebrales, y fracturas de huesos largos así como fracturas costales⁵⁹.

I.4.1.- HISTOPATOLOGÍA DEL HUESO EN LA FQ

Varios estudios sobre la masa ósea en adultos con FQ han demostrado depósitos reducidos de hueso “*de novo*” además de un déficit del material orgánico óseo⁶⁴. En este estudio, hasta en un 50% de los pacientes presentaron índices de formación ósea reducidos. Se observaron cavidades poróticas significativamente mayores en la cohorte con FQ. Estos resultados ponen de manifiesto que la principal causa del bajo contenido de mineral en el hueso es el déficit en la formación.

En un estudio sobre cadáveres de pacientes trasplantados y no trasplantados se obtuvieron muestras óseas y se demostró alteraciones de la mineralización en ambos componentes óseos: trabecular y cortical⁶⁵. A nivel celular, destacaba la baja función osteoblástica además del aumento de la actividad osteoclástica. Por consiguiente, la reducción en la actividad osteoblástica se debe a la disminución tanto del número de células osteoformativas como del potencial generador de hueso de esta estirpe celular. No obstante, la actividad del linaje capacitado para la resorción de hueso se incrementa principalmente a través de un mayor número de osteoclastos. Ambos componentes, cortical y trabecular, así como la masa ósea, tiende a ser menor después del trasplante ya que la mayoría de estos pacientes reciben altas dosis de glucocorticoides.

La patogenia de baja DMO en los individuos con fibrosis quística sigue siendo motivo de controversia a pesar de los datos disponibles de histomorfometría, de marcadores bioquímicos de remodelado óseo y del seguimiento sobre el curso clínico de la fragilidad de los huesos. Por esta razón, es preferible no catalogar de osteoporótico al paciente con FQ con DMO patológica. Este término fue acuñado para la mujer

perimenopáusia, entidad epidemiológicamente muy diferente a la población con FQ. Por lo tanto, como recomienda *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) es más acertado los términos de fragilidad ósea o déficit de fortaleza ósea².

I.4.2.-DÉFICIT DE FORTALEZA ÓSEA EN LA FQ

El esqueleto toma consistencia durante la infancia y adolescencia requiriéndose una nutrición adecuada, actividad física, cierto índice de masa corporal y una correcta producción hormonal para la conformación de elementos óseos de buena calidad². La pubertad es un período particularmente crítico debido a la celeridad de crecimiento esquelético. Este proceso exige un mínimo de requerimientos tanto de minerales como de material orgánico. En los pacientes con FQ puede haber alteraciones de los niveles hormonales durante la adolescencia lo que puede alterar la masa ósea⁶⁶. Actualmente este punto es controvertido en la fisiopatología de la conformación esquelética en la FQ, ya que diversos trabajos ratifican que la importancia de la preservación de la función pulmonar y el estado nutricional son los determinantes fundamentales de la DMO.

Haworth *et al.* objetivaron pérdidas anuales de DMO en adultos con FQ del orden del 0,5, 2,1 y 1,8% en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, respectivamente⁶⁷. Aris *et al.*(2004) describieron descensos de masa ósea de similar magnitud (1,8% en la columna vertebral y el 0,7% en la cadera/año) en una cohorte de edad ligeramente mayor (edad media, 27 años)⁶⁸.

I.4.3.-PATOGÉNESIS DE LA FRAGILIDAD ÓSEA EN LA FQ

I.4.3.1.-Insuficiencia pancreática exocrina y malabsorción

La digestión y absorción óptima de nutrientes es necesaria para mantener un nivel adecuado de peso corporal y masa ósea en esta patología sistémica. La desnutrición es común en pacientes con FQ, debido a la insuficiencia pancreática exocrina (incluso con administración de suplementos de enzimas pancreáticas). Las consecuencias de la malabsorción están agravadas por un catabolismo acelerado debido a la infección pulmonar crónica y a la movilización sistémica de mediadores de la inflamación en las exacerbaciones. Un IMC bajo es otro factor de riesgo para el aumento de la gravedad de la enfermedad y otras complicaciones relacionadas con la FQ. La baja DMO también puede producirse entre el 10% de los pacientes con FQ con suficiencia pancreática².

A pesar de la discrepancia en los estudios sobre el papel de la insuficiencia pancreática la salud de los huesos, hay un creciente consenso sobre la hipótesis de que la absorción de vitaminas D y K y calcio podrían ser insuficientes para satisfacer las necesidades del rápido crecimiento esquelético en la pubertad⁶⁹. Más de una veintena de estudios justifican que la insuficiencia de vitamina D (niveles bajos de 25OH vitamina D) es común entre las personas con FQ incluso sin hacer distinciones entre pacientes de diferentes territorios del mundo⁷⁰. En un 5-10 % de los pacientes se encuentran concentraciones muy bajas (<10ng/ml ó 25nmol/litro) de 25OHD en suero. Esta proporción de sujetos con deficiencia grave de la vitamina aumenta hasta un tercio en las fases avanzadas de la enfermedad⁵⁹. Muchos de los adultos afectados presentan niveles situados en el rango de insuficiencia moderada (20-30ng/ml).

La causa de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con FQ no se ha demostrado en toda su profundidad. Lark *et al.* observaron que los adultos con FQ tienen hasta un 50% de absorción deficitaria en comparación con los controles tras realizar una prueba con vitamina D2 oral (100000 UI o 6,5 mmol). Presentaron una absorción muy variada, observándose que un 20% de las personas con FQ tenían niveles prácticamente indetectables de vitamina D2 (por HPLC) 0-36 horas tras la dosis. La concentración de 25OHD sérica no aumentó en respuesta a la vitamina D2 en el grupo de FQ en comparación con los controles que duplicaron los niveles de 25OHD. Se especula que tanto la Vit.D2 como la 25OHD se someten a la recirculación enterohepática y pueden estar sujetos a otras causas de malabsorción. Parece que los bajos niveles 25OHD alteran la actividad de la enzima 25-hidroxilasa o que los pacientes poseen un mecanismo de aclaración de VitD2 o de 25OH VitD⁷².

A pesar de que la función de los hepatocitos suele ser normal en la mayoría de los pacientes con FQ sin cirrosis, los conductos biliares pueden estar alterados y las sales biliares pueden inactivar la 25-hidroxilasa. No obstante, esta enzima no ha sido todavía estudiada detalladamente en la FQ, pero sí está bien documentado un aumento de la oxidación y de la actividad de la P450, lo que podría dar lugar a una rápida degradación de la 25OHD². Asimismo, la cinética de la conversión de 25OHD a 1,25-dihidroxivitamina D en este trastorno no ha sido claramente definida. Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D en la FQ son generalmente similares a los de individuos sanos, lo que plantea la hipótesis de que las elevaciones de PTH pudieran incrementar la 1-hidroxilación, a pesar de los bajos niveles de sustrato⁷². En resumen, la disminución de la absorción de la vitamina D y su conversión a su forma activa pueden contribuir a la fragilidad ósea en los pacientes con FQ. Otros dos factores que contribuyen

probablemente a la insuficiencia de vitamina D en pacientes con FQ son la baja exposición a la luz solar y la reducción de masa grasa. Algunos pacientes con FQ limitan las salidas de su domicilio por problemas de fotosensibilidad a la luz solar motivada por la terapia antibiótica o, también, debido a la sobreprotección del entorno familiar de los pacientes.

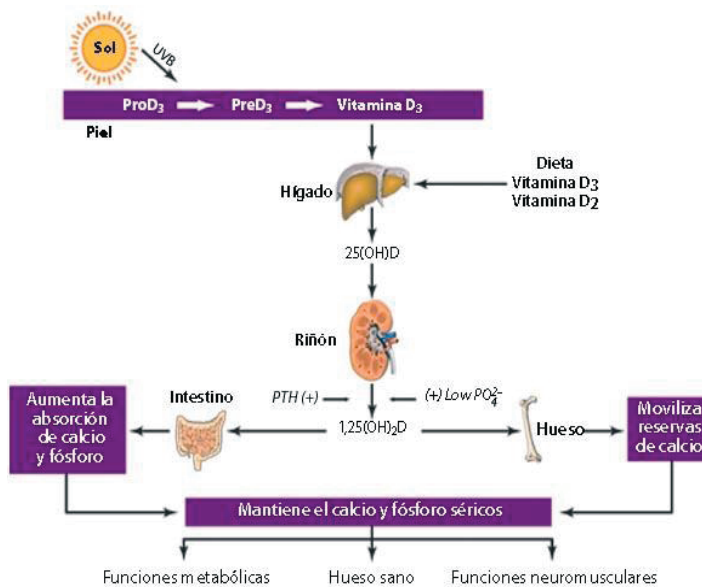


Figura 1.6. El origen de la Vitamina D es doble: cutáneo (D3 bajo la influencia solar) y dieta (D2-vegetal-cereales-y D3-animal, hígado de pescado, leche). Una vez que la D3 penetra en la circulación es metabolizada en el hígado a 25 (OH)₂ D3 y ésta en el riñón donde se hace un metabolito activo. *Tomado de Manual de Medicina y Cia. CTO. Mc Graw_Hill*

Por otro lado, la mayoría de los adultos tiene un bajo porcentaje de grasa corporal, lo que puede disminuir las reservas de vitamina D. Aunque este problema nutricional no

parece ser suficiente para explicar el descenso de la DMO, es probablemente un factor nada despreciable en el conjunto de elementos que contribuyen a la baja masa ósea en esta patología².

Un número cada vez mayor de estudios sugieren que la vitamina K puede desempeñar un papel importante en la salud de los huesos. Incluso con los suplementos de rutina, el 40% de las personas con FQ siguen siendo deficientes de vitamina K⁷³. Muchas personas con FQ tienen niveles bajos de gamma-osteocalcina carboxilada (enzima sustrato de la vitamina K) lo que puede disminuir la unión de los iones de calcio a la molécula de hidroxapatita en el hueso. En un reciente estudio sobre 81 pacientes pediátricos con FQ clínicamente estables, que el 82% presentaban niveles séricos de Vitamina K por debajo del rango de la normalidad^{73,74}.

I.4.3.2.- Insuficiencia pancreática endocrina.

La diabetes ha sido asociada a una masa ósea reducida tanto en hueso cortical como en hueso trabecular en pacientes sin afectación de Fibrosis Quística⁷⁵. La diabetes representa a un 10% de los pacientes con esta patología. Si bien los pacientes con FQ que presentan diabetes pueden diferir de la clásica clasificación tipo I ó tipo II, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa derivada de la insuficiencia de células en los islotes y la infección crónica, así como la resistencia periférica a la insulina, pueden desempeñar su particular papel en la reducción de la DMO.

I.4.3.3.- Inactividad física

Como se ha comentado en el apartado I.2, las personas con FQ normalmente tienen un alto grado de sedentarismo debido a la reducción de la función pulmonar y los tratamientos prolongados para la infección respiratoria. Algunos trabajos han encontrado cierta asociación entre los resultados de DMO y la actividad física^{58,66,76}.

I.4.3.4.-Retraso de la maduración sexual

La deficiencia de esteroides sexuales provoca un retraso en la pubertad. Este hipogonadismo precoz probablemente contribuye a la fragilidad ósea que se ha comentado de estos pacientes^{2,59,66}. El retraso puberal en la FQ ha sido reconocido desde hace más de 20 años y se relaciona con el estado de la enfermedad, pudiendo retrasar tanto el crecimiento óseo como afectar a la masa ósea⁷⁷. El desarrollo sexual en los adolescentes con FQ ha evolucionado positivamente en las cuatro últimas décadas en consonancia con la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la talla y el peso de los adultos con FQ suele ser inferior al de los controles de la misma edad y sexo⁵⁹. En los adolescentes, las hormonas sexuales se presentan por debajo de la media de la normalidad (controles de misma edad y sexo), aunque se corregían en función de los grados de Tanner, según los estudios revisados⁷⁸. Por consiguiente, la mayoría de los adultos jóvenes con FQ, al finalizar el desarrollo, alcanzan los niveles normales hormonales.

Las estimaciones de la disfunción menstrual intermitente tienen un rango muy amplio, del 28-73% según las series estudiadas⁷⁹. El déficit de testosterona total en los varones afectados también oscila en el orden del 1.5-88%^{58,59,61,66}. La causa de la deficiencia de

hormonas sexuales parece situarse en el hipotálamo en esta enfermedad crónica porque las concentraciones de gonadotropina no se elevan como cabría esperar en un hipogonadismo primario. No obstante, la terapia con corticosteroides puede jugar un papel importante provocando una supresión del eje hipotálamo-hipofis-gonadal.

A menudo, la desnutrición, el uso de corticosteroides, la inactividad física, la gravedad de la enfermedad en ese momento y el hipogonadismo (sobre todo en los hombres) se presentan al mismo tiempo, siendo difícil identificar la contribución independiente de cada uno de estos factores a la baja DMO en pacientes con FQ.

I.4.3.5.-Infección crónica.

El remodelado óseo se encuentra sistémicamente bajo la influencia de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento. Hay diversos estudios que abogan por el papel de las citoquinas inflamatorias en el descenso de masa ósea en varias enfermedades no relacionadas con la FQ⁸⁰.

Algunos de estos mediadores de la inflamación que se encuentran en el suero (TNF, PTH, factor de crecimiento endotelial vascular, la IL-1, IL-6 y IL-11) proceden de la alteración parenquimatosa pulmonar. Se ha documentado asociación inversa entre el número terapias con antibióticos intravenosos y la DMO⁵⁸. Durante las exacerbaciones pulmonares en la FQ, aumentan las concentraciones séricas de IL-6, IL-1, TNF, y los marcadores de resorción ósea (deoxipiridinolina, NTX). No obstante, disminuyen las concentraciones de osteocalcina sérica, uno de los marcadores de formación ósea más estudiado en la FQ². Este desequilibrio en los marcadores tiende a balancearse cuando la infección pulmonar se trata con antibióticos, fisioterapia y suplementos nutricionales.

La DMO tiende a permanecer más estable para los adultos con FQ después del trasplante pulmonar que para otros grupos de pacientes, a pesar de la terapia inmunosupresora.

I.4.3.6.- Los glucocorticoides

Se estima que un 20-50% de las personas con FQ son tratados con glucocorticoides exógenos de forma intermitente para mejorar la función pulmonar. El uso de glucocorticoides inhalados es más común que la administración oral. La mayoría de los trabajos soslayan que los glucocorticoides son un factor de riesgo para la pérdida de fortaleza ósea en pacientes con FQ^{58,59,61,70}.

Los efectos adversos de los glucocorticoides de forma crónica en los niños con FQ no son desdeñables. Enlentece el crecimiento lineal, provoca retraso de la pubertad, y puede influir negativamente en el pico de masa ósea cuando el individuo sea adulto.

I.4.3.7.-Trasplante de pulmón y la terapia inmunosupresora.

Aproximadamente un tercio de las personas con FQ en los Estados Unidos se someten a trasplante de pulmón para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. La inmunosupresión es obligada después del trasplante y puede deprimir más la masa ósea^{58,81}. Por este hecho, las personas en espera de trasplante que presenten historia de múltiples fracturas por fragilidad asociado a una DMO patológicamente baja, puede ser descartado como receptor de trasplante. Análogamente ocurre en otros órganos como el riñón, corazón, y los receptores de trasplante hepático.

Los receptores de trasplante de pulmón presentan descensos de la DMO de hasta 1-5% en la columna vertebral y fémur durante los primeros 6-12 meses después del trasplante⁸². Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra dificulta la extrapolación de estos datos al grueso de la población con FQ.

En otros estudios se han documentado tasas de fracturas del orden del 37-42%⁸², en los receptores de trasplantes de pulmón no relacionados con la FQ. Probablemente, el alto recambio óseo, la disminución de la calidad del hueso y el aumento de la actividad física sobre un soporte óseo no apto para ello, son las principales causas del fracaso óseo en muchos pacientes trasplantados.

I.4.5.-ANTECEDENTES DE FRACTURAS EN LOS PACIENTES CON FQ

Son varios los estudios que han observado una mayor incidencia de fracturas en personas con FQ^{4,58,59,61}. En comparación con la población general, las tasas de fracturas fueron 2 veces más altas en las mujeres (16-34 años) con FQ y los varones de entre 25-45 años². Tras 3 años seguimiento Papaioanou *et al* (2008)⁵⁵ constataron en un reciente estudio una incidencia del 21,3% de fracturas vertebrales en 49 adultos afectados de FQ. Haworth *et al*⁶¹ obtuvieron un total de 51 fracturas en adultos de una cohorte de 151, con una incidencia global del 34%. Elkin *et al*⁵⁸, que estudiaron 107 adultos con FQ, encontró que el 17% tenía evidencia de deformidad vertebral de la radiografía.

Tras el grupo de Erkkila⁸⁴ que describió por primera vez un aumento de la prevalencia de cifosis en las personas con FQ, pocos investigadores han abordado esta angulación de la columna vertebral en el plano sagital^{4,71,83,84,85}. Los primeros estudios se realizaron

principalmente en niños y adolescentes, exhibiéndose una inesperada prevalencia del orden del 9-40%. Estas cifosis, con ángulos anormalmente deformantes, empeoran con la edad y está descrito el sexo femenino como el más afectado. El 77% de las mujeres estudiadas por Henderson y Specter⁴ presentaron cifosis superior a 40° frente a un 36% de los varones mayores de 15 años. La disminución de la estatura en 5.9 cm de media fue descrita por el grupo de Aris en una serie de adultos, cuya prevalencia de cifosis (mayor a 40° Cobb) fue del 62%⁵.

La cifosis puede mermar el estado psicosocial del paciente, además de causar dolor cuando acontecen fracturas costales y/o vertebrales. La deformidad de la pared torácica junto a la curvatura de la columna dorsal puede reducir la función pulmonar, impedir una tos eficaz para la limpieza del árbol respiratorio y, en definitiva, acelerar el curso de la enfermedad.

1.4.6.- DETECCIÓN PRECOZ Y SEGUIMIENTO DE LA BAJA DMO EN LA FQ.

Las recomendaciones de la “Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committee” se publicaron en el Diario de Endocrinología Clínica y Metabolismo (2005)². Se destaca en este protocolo de prevención la importancia de identificar lo más precozmente posible los pacientes con factores de riesgo para padecer fracturas por fragilidad, a fin de establecer estrategias nutricionales, físicas y farmacológicas que puedan optimizar la cantidad de masa ósea y la calidad de los huesos. En consecuencia, se recomienda la determinación de la DMO en todos los adultos con fibrosis quística a

los 18 años. Asimismo, en los infantes está establecido la monitorización de la DMO en los niños mayores de 8 años con factores de riesgo de pérdida de fortaleza ósea (peso corporal <90% del ideal, el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <50 % del teórico, glucocorticoides ≥ 5 mg / día durante más de 90 días/año, el retraso en la pubertad, o la historia de fracturas por fragilidad). Aunque ha habido discrepancias sobre el método ideal para la determinación de la DMO en esta patología, la recomendación actual es la densitometría de rayos X doble (DEXA) de la columna lumbar y cadera. En los niños ha habido bastante polémica porque el desarrollo puberal incide sobre la DMO (sí ha habido consenso en calibrar el desarrollo sexual mediante los estadios de Tanner). Actualmente se utiliza la modalidad Z Score (DMO) para las personas menores de 18 años. Los individuos con un Z Scores de -1 DE o mayor no es necesario repetir la DEXA en menos de 5 años, a menos que haya un cambio en los factores de riesgo. Los individuos con Z Score de -1 a -2 DE debe repetirse una DEXA cada 2-4 años para controlar la progresión de la enfermedad. Se recomienda que los individuos con un Z Score por debajo de -2 DE deben tener un control anual mediante DEXA.

I.5.- MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

Como se ha mencionado anteriormente, el tejido óseo está sujeto a un proceso constante de formación y resorción ósea llamado remodelado iniciado mediante la activación de la resorción por el osteoclasto y seguida de la formación por el osteoblasto. Esta sincronización se da en determinadas unidades de remodelado óseo que están influenciadas tanto por factores humorales (mediadores de la inflamación...) y mecánicos (inmovilización, carga axial, ejercicio de impacto osteomuscular, inserción tendinosa...). El remodelado en el organismo como unidad está sujeto a dos factores fundamentales. El primero, hace mención al número total de unidades de remodelado activas en el esqueleto (aproximadamente un millón en condiciones normales), y el segundo, hace referencia a la cantidad relativa de mineral formado y reabsorbido en cada unidad.

Por lo tanto, el remodelado puede ser medido de forma directa si es analizado a través de sus componentes fundamentales mediante la histomorfometría por biopsia ósea o, de forma indirecta, si la medición se realiza mediante la determinación sérica ó urinaria de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

La matriz orgánica del hueso está formada fundamentalmente de colágeno tipo 1, cuyos productos de degradación pueden ser medidos como marcadores de resorción ósea así como otras enzimas o proteínas segregadas por las dos estirpes implicadas en este proceso, los osteoblastos y los osteoclastos⁸⁶.

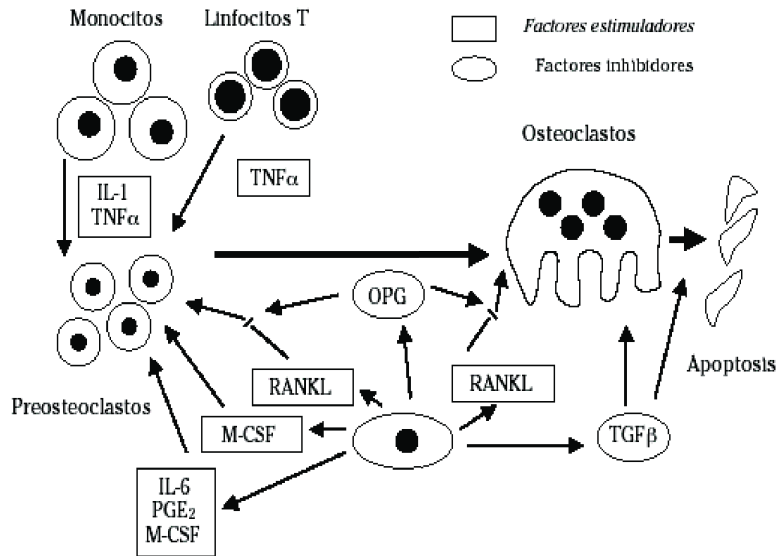


Figura 1.7: Interacción entre mediadores biológicos y osteoclastos en el proceso de resorción ósea. Tomado y modificado de *Anales Sis San Navarra v.26 supl.3 Pamplona 2003. Fisiología y fisiopatología ósea.*

Los marcadores relacionados con los osteoblastos o marcadores de formación son: (1) Enzimas sintetizadas por los osteoblastos: Isoenzima de la fosfatasa alcalina ósea (FAO), fosfatasa alcalina total (FAT); (2) Otras proteínas sintetizadas por osteoblastos: ostocalcina, propéptido carboxiterminal del procolágeno 1 (PICP), propéptidoaminoterminal del procolágeno 1 (PINP).

Los marcadores de resorción son los relacionados con los osteoclastos: (1) Enzimas de osteoclastos: Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART) en suero; (2) Derivados de la degradación de la fase mineral del hueso: cociente calcio/creatinina en orina; (3) Derivados de la degradación el colágeno óseo: Hidroxiprolina en orina, Piridinolina y

deoxipiridinolina libres en orina, Telopéptido aminoterminal del colágeno 1 con puentes de piridinolina (ICTP) en suero, Telopéptido aminoterminal del colágeno 1 con puentes de piridinolina (NTX) en suero y en orina y Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno 1 (*B-cross-Laps*, CTX) en suero y en orina. La Catepsina K es una enzima presente en los osteoclastos⁸⁷.

I.5.1.- MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA

I.5.1.1- Propéptido carboxiterminal del procolágeno 1 (PICP) y propéptido n-terminal del colágeno 1 (P1NP)

El PICP es una glicoproteína grande (117000 daltons) que está estabilizada por puentes disulfuro, mientras que el P1NP es una proteína fosforilada con una región helicoidal en el centro y un PM de 35000 daltons. No se eliminan por la orina, sino que se degradan por endocitosis debido a sus cargas eléctricas, forma y tamaño. Los fragmentos peptídicos carboxi y amino-terminales de la molécula precursora del colágeno son liberados al torrente circulatorio durante la síntesis del colágeno tipo 1 cuando se incorpora a la matriz ósea, siendo éste más del 90 % del componente orgánico. Mediante enzimoinmunoanálisis se determina los productos fraccionados con extremos amino o carboxilo para cuantificar el P1NP o el PICP, respectivamente, siendo ambos representativos de la velocidad de síntesis del colágeno tipo 1. El P1NP es un marcador muy específico y sensible para ciertas enfermedades del metabolismo óseo como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. Presenta además un insignificante ritmo circadiano y no está sujeto a influencias dietarias. Mientras el PICP es el que más se ha

utilizado en los estudios de FQ, es un marcador que está siendo desbancado por el PINP, con un mayor rendimiento diagnóstico⁸⁶.

Un matiz importante en relación a los niveles séricos de estos propéptidos es que, a pesar de que se producen equimolarmente, no siempre concuerdan. Este hecho que ha sido descrito (Risteli 1996) podría estar en relación con su liberación en los tejidos o bien con su metabolismo.

I.5.1.2.-Fosfatasa alcalina ósea (FAO)

La fosfatasa alcalina ósea es un dímero soluble en suero con un PM de 86000 daltons, que junto a la intestinal, hepática y placentaria forma la fosfatasa alcalina total.

Las células formadoras de hueso son ricas en esta isoenzima. Aumenta en proporción de hueso nuevo correlacionándose con la actividad osteoblástica y con el depósito mineral óseo. En diversas situaciones fisiológicas puede estar incrementada como en el crecimiento y adolescencia, así como en otras situaciones patológicas tales como fracturas, metástasis óseas, hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso. La PTH y la FAO se utilizan conjuntamente en la práctica clínica en los pacientes con insuficiencia renal crónica y afectación esquelética para diferenciar las osteodistrofias de alto y bajo remodelado. Es el marcador de elección para el estudio de remodelado óseo en patologías renales ya que no se elimina por el riñón dado su alto peso molecular. Su utilidad en pacientes con patología hepática es discutible⁸⁶.

I.5.2.- MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA

I.5.2.1-Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 (β -crosslaps o β -CTX)

En los últimos años se han desarrollado métodos inmunológicos basados en anticuerpos obtenidos frente a fragmentos de cadenas de la región telopeptídica del colágeno tipo 1. El β -CTX proviene de la excisión del colágeno tipo 1 como telepéptido carboxiterminal con el aminoácido aspártico en forma isomerizada B. Es un marcador de alto valor predictor en enfermedades como la osteoporosis, el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo y metástasis óseas. Puede ser determinado en suero y en orina presentando en ésta mayor variabilidad biológica. Se utiliza para la monitorización de tratamientos y para la predicción de riesgo de fracturas ⁸⁶.

I.5.2.2.-Catepsina K

La degradación de la matriz ósea depende de la actividad de dos clases principales de proteasas, las cisteíno-proteasas y las metaloproteasas de matriz. La cisteíno-proteasa que está presente predominantemente en el osteoclasto, es la Catepsina K. Esta enzima es muy activa contra proteínas de matriz como los colágenos tipo I y II y es la primera catepsina descrita capaz de clivar la triple hélice de colágeno dentro de la parte helicoidal intacta de la molécula. Catepsina K degrada la matriz de colágeno de los huesos después de la eliminación de sus componentes minerales. En realidad, es el marcador más específico de la actividad resorptiva del hueso. Desempeña también un papel importante en la destrucción del cartílago articular, además de la remodelación ósea. La Catepsina K está presente en el borde rugoso de los osteoclastos y en las lagunas de resorción de la superficie ósea. La inhibición de esta enzima inhibe la

formación de lagunas de resorción osteoclástica de una manera de concentración dependiente. La picnodisostosis es una displasia esclerosante ósea producida por una deficiencia en la actividad de la Catepsina K. El fenotipo osteopetrósico de los pacientes con picnodisostosis fue confirmado en ratones transgénicos, a los cuales se les había producido disrupción del gen de la Catepsina K. Existen inhibidores naturales de las cisteíno-proteasas de la familia de la papaína, entre las cuales se encuentra la Catepsina K, llamadas cistatinas. Recientemente se han desarrollado varios inhibidores sintéticos no peptídicos de la Catepsina K con un buen perfil de selectividad con respecto a otras catepsinas. Estos fármacos han demostrado ser potentes inhibidores de la resorción ósea en animales y en humanos, sugiriendo que la inhibición de la Catepsina K es una forma terapéutica viable de tratamiento de la osteoporosis^{87,88}. Existe una importante similitud de este parámetro biológico entre diversas especies animales (86% del ratón, la rata del 88%, 97% de cerdo, conejo, 96%).

| FORMACIÓN | RESORCIÓN |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • P1NP • FAO • FAT • OSTEOCALCINA • OSTEOPROTEGERINA • PICP | <ul style="list-style-type: none"> • β-Cross-Laps • Catepsina K • PTH • Vitamina D • Telopéptidos amino y carboxiterminal del colágeno 1. • FATR • IL-1,IL-6 • TNF-alfa • Calcio/creatinina en orina • Hidroxiprolina • Piridolina/Desoxipiridolina • RANK Y RANK-L |

Tabla1.1: Principales marcadores de remodelado óseo. Están clasificados en biomarcadores de formación de hueso y resorción del mismo.

I.5.3.-UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO

El papel preciso de los marcadores bioquímicos, por sí solos, en el manejo de la fragilidad ósea es controvertido si se tiene en cuenta la elevada variabilidad de las determinaciones además de las propias del ensayo. Éstas están muy influidas por los ritmos circadianos (es necesario establecer el mismo horario de obtención de las muestras), edad, sexo, función gonadal, dieta y algunos fármacos (corticoides, anticonceptivos, anticomiciales,...). Para resolver este problema es necesario seriar varias determinaciones teniendo en cuenta el concepto “mínimo cambio significativo”, es decir, que el cambio apreciado sea superior al esperable por la propia imprecisión de la medida. En los marcadores de formación ósea la variación debería ser superior al 25% mientras que en los casos de valoración de la reabsorción, más variable, los cambios deben superar del 60% al 80% ⁸⁹.

Al realizar estas determinaciones es importante tener en cuenta que una muestra puntual de los marcadores no puede clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea, ya que por sí solos estos marcadores no tienen valor diagnóstico ni terapéutico, pero sí en combinación con otras pruebas diagnósticas y en relación con la historia clínica.

Existen otros factores que pueden modificar el valor de los marcadores de remodelación. Entre éstos merece destacar las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal debido a que en las primeras los marcadores derivados del colágeno pueden representar una parte importante del aumento de la fibrogénesis hepática y en la segunda, la disminución del filtrado glomerular puede acumular en suero moléculas que

por su pequeño peso molecular se eliminan por la orina (osteocalcina Pir, Dpir, NTX, CTX, hidroxiprolina, e ICTP).

Continúa siendo un tema controvertido la utilización de los marcadores bioquímicos en la práctica clínica habitual de la osteoporosis. No obstante, sus principales aplicaciones se han centrado en el seguimiento y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

I.5.4.-PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURAS

El aumento de la concentración de los marcadores de remodelado, sobre todo los de resorción, puede ser un factor de riesgo para desarrollar fracturas, independientemente de la masa ósea. Se ha determinado que el aumento de la excreción urinaria de CTX y/o Dpir libres estaban asociados a un aumento de fracturas de cadera⁹⁰. Cuando la determinación del marcador se asocia a la medición de la DMO aumenta el valor predictivo para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar fracturas por fragilidad ósea. En una reciente revisión se describe la determinación de la relación entre el CTX urinario nativo (alfa) y el isomerizado (beta) - un índice de maduración de la matriz ósea - que ha demostrado ser predictivo del riesgo de fractura, independientemente de la DMO y remodelado óseo⁹¹. Muy recientemente, uno de los avances más importantes ha sido la demostración de que las modificaciones del colágeno óseo tales como la glicolización mediada por enlaces cruzados de ácido aspártico contribuyen a la resistencia a la fractura, independientemente de la DMO⁹².

En la osteoporosis postmenopáusica, los niveles de los marcadores de resorción ósea por encima del límite superior de las premenopáusicas están asociados con un mayor riesgo de fracturas de cadera, vertebrales, y fracturas no vertebrales, independiente de la DMO. Por lo tanto, el uso combinado de medición de la DMO y los marcadores bioquímicos es útil en la evaluación de riesgos, especialmente en aquellas mujeres que no están identificadas en situación de riesgo de medición de la DMO por sí sola. Los niveles de marcadores de remodelado óseo que se asocian a una disminución rápida con terapias antiresortivas después de 3-6 meses de tratamiento se asocia con mayor fuerza a fracturas por fragilidad que los cambios en la DMO. Los estudios preliminares indican que el seguimiento de la evolución de los marcadores de formación ósea también podría ser útil para vigilar las terapias anabólicas, incluida la administración de hormona paratiroidea y, asimismo, mejorar la adherencia al tratamiento⁹³.

I.5.5.- BIOMARCADORES Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los marcadores de remodelado óseo pueden utilizarse en la estimación y seguimiento de la respuesta a un tratamiento. Los marcadores de resorción, por ejemplo, suelen presentar cambios evidentes al cabo de uno-tres meses de iniciar el tratamiento, sin embargo, los marcadores de formación muestran variación de manera más tardía (a los tres-seis meses). La disminución del valor del marcador que se observa con el tratamiento suele ser del 10%-80%, dependiendo del tipo de tratamiento y del marcador utilizado. Así, el alendronato o el risedronato, se asocian a una disminución del orden del 40% de los marcadores de formación y del 70% - 80% de resorción. El raloxifeno, la calcitonina o el tratamiento hormonal sustitutorio presentan una modificación de los

marcadores menos acusada. La magnitud del cambio en el valor del marcador producido por el tratamiento antiresortivo puede tener valor predictivo a largo plazo en la DMO. Las mujeres con una disminución más marcada de NTX a los seis meses de iniciar el tratamiento hormonal poseen un mayor aumento de la DMO al año, siendo esto corroborado por otros estudios aunque éstos difieren en el marcador de remodelado (FAO y Dpir libre). Los bifosfonatos se han asociado a cambios similares y de mayor magnitud, probándose que la disminución del marcador por debajo de un determinado punto de corte (< 40% para el NTX y < 20% para la osteocalcina) después de seis meses de tratamiento con alendronato, se asocia a una probabilidad del 92% de presentar una respuesta positiva de la masa ósea a los dos años de tratamiento. En otros estudios se describe que la disminución de más del 60% para el CTX y más del 40% para el NTX a los tres-seis meses del inicio de tratamiento con risedronato se ha relacionado con la disminución del riesgo de fractura vertebral a los tres años de tratamiento⁹³. Por lo tanto, la ventajas fundamentales de los marcadores en el control de la osteoporosis o pérdida de fortaleza ósea con respecto a la densitometría son la ausencia de radiación, pero fundamentalmente, el tiempo de respuesta al tratamiento resortivo (las mediciones seriadas de la DMO deben ser al menos 12 meses)⁹¹.

1.5.6.-MARCADORES DE REMODELADO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

En la fibrosis quística se produce un desequilibrio entre ambos linajes celulares que intervienen en el remodelado óseo desde edades preocupantemente precoces en la infancia y la adolescencia. Esto ha sido corroborado por varios estudios recientes^{94,95} que coinciden conceptualmente con otros trabajos realizados hace más de una década⁹⁶.

Excepto en la discrepancia de pequeños matices (diferentes biomarcadores de remodelado óseo) los estudios revisados concuerdan que los marcadores de formación ósea se encuentran por debajo de los niveles habituales. Por otro lado, los marcadores de resorción se observan por encima de los niveles de los controles, concluyéndose que tanto en la infancia como en la adolescencia en los pacientes con FQ, se produce un aumento de la destrucción de hueso no compensada con la correspondiente formación.

Dos de los estudios de mayor calidad metodológica al respecto en adultos con FQ^{101,102} corrobora el hecho comentado anteriormente^{97,98}.

Este desequilibrio en el balance del “turnover” óseo, predominando la resorción con respecto a la formación de hueso, ocurre incluso en los pacientes que están clínicamente estables. El incremento acelerado de la resorción ósea la registró por primera vez Grey *et al.* (1993), observando altos niveles de hidroxiprolina urinaria⁹⁹. Se confirmó esta alteración mediante una serie de marcadores tales como el propéptido carboxi-terminal procolágeno tipo I (PICP), N-telopéptidos (NTX) y deoxipiridinolina^{61,96,97}. Los niveles de osteocalcina (marcador de formación) sérica presentan niveles significativamente inferiores tanto en adolescentes como en adultos jóvenes. Otros marcadores de formación ósea han sido menos constantes en los diversos estudios realizados^{61,96,97,100}. Los niveles de fosfatasa alcalina específicos del hueso se asociaron con los niveles de fosfatasa alcalina total en un trabajo pero este dato es motivo de controversia entre los autores ya que algunos afectados de FQ presentan obstrucción de los canalículos biliares y, por lo tanto, esta alteración predispone al aumento global de la fosfatasa alcalina⁹⁷. Un estudio midió mediante isótopos la tasa de depósito óseo de productos del metabolismo cálcico en un grupo de 22 niñas clínicamente estables con FQ. Se vio que la cantidad de calcio depositado en el hueso fue inferior en comparación a los niños sin

afectación de FQ tras la administración en ambos grupos una cantidad de calcio equiparable. La ingesta de calcio se asoció inversamente con la osteocalcina sérica y las concentraciones de leptina. Por lo tanto, una reducción en la tasa de depósito de calcio óseo puede contribuir a una baja densidad mineral ósea en los adultos con FQ¹⁰⁰.

Es importante tener precaución con los niveles de los marcadores de remodelado en los pacientes con FQ dado el carácter multisistémico de la enfermedad. De hecho, tanto la alteración hepática como renal podría alterar dichos niveles

I.6.-POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA OPTIMIZAR LA SALUD ÓSEA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

En la publicación de la “*Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committee*”² se da especial importancia a la optimización del estado nutricional de los pacientes con FQ. De ello deriva que un control regular de los niveles de las vitaminas D, K y de la ingesta diaria de calcio en todas las personas con fibrosis quística pueden frenar los factores de riesgo de fragilidad ósea. Los agentes antirresortivos han demostrado ser eficaces en la mejora de la DMO en aquéllos pacientes que además de estar tomando estos aportes nutricionales para la salud ósea plasmaron alteraciones en los resultados tanto densitométricos como de los biomarcadores².

I.6.1- LA ADMINISTRACIÓN DE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D tiene el riesgo de afectar significativamente la salud de los huesos además de intervenir en la anormal absorción de calcio y la inducción de hiperparatiroidismo secundario, como se ha comentado anteriormente. Se ha visto que los niveles de hormona paratiroidea comienzan a ascender a concentraciones de 25-OHD de 30 ng/ml (75nmol/l), por lo que se ha establecido que todo paciente con niveles séricos por debajo del comentado presenta deficiencia de esta vitamina². Por ello se recomienda comprobar los niveles de 25-OHD anualmente. Los estudios realizados al respecto sugieren que el 60-80% de los adultos con fibrosis quística que son tratados vitamina D (800 UI de colecalciferol por día) presentan niveles séricos anormalmente disminuidos^{70,101}.

“*The Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committeé*, recomienda elevar las dosis administradas de ergocalciferol (vitamina D2) en personas con déficit de 25-OHD. En otros estudios basados en otro tipo de población se ha utilizado dosis de hasta 50.000 UI de ergocalciferol una vez por semana durante 8 semanas, seguidas de 8 semanas más a razón de dos veces a la semana si es necesario. El grupo de Boyle demostró que incluso estas dosis tan altas de vitamina pueden ser insuficientes para corregir el déficit en muchos adultos con fibrosis quística (sólo cinco pacientes de 38 tratados con este régimen presentaron niveles séricos de 25- OHD superiores a 30 ng/ml)¹⁰¹. Posteriormente, en la misma serie de pacientes, se objetivó que una pauta de 50.000 UI de ergocalciferol diarios durante un mes es más efectiva para aquéllos que son refractarios a las dosis comentadas inicialmente.

I.6.2.- SUPLEMENTOS DE CALCIO

Dado que gran parte de la importancia del mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D tiene como objetivo optimizar la absorción de calcio, los protocolos de “*Bone Health Consensus Committeé*” reconocen la importancia de una adecuada suplementación de este mineral. El grupo de Schulze que ha sido mencionado anteriormente ha demostrado que el aumento de la absorción de calcio en mujeres jóvenes con fibrosis quística se asocia con aumento de las tasas de depósito cálcico en el hueso¹⁰⁰. La recomendación actual es ingerir una cantidad mínima de de 1300-1500 mg de calcio elemental al día².

I.6.3.- SUPLEMENTOS DE VITAMINA K

Como ha sido descrito anteriormente y, aunque la deficiencia de vitamina K y la baja DMO no presentan una relación directa causa-efecto, es consabido que esta vitamina es necesaria como cofactor en la activación postraduccional de la osteocalcina, una proteína ósea que desempeña un papel importante en la formación de hueso y la mineralización del mismo¹⁰². En un pequeño estudio de 20 niños con fibrosis quística, Nicolaidou *et al.*(2006) observaron que la administración de 10 mg de vitamina K oral a la semana dio como resultado una disminución de los marcadores de recambio óseo¹⁰³. Mientras varios investigadores siguen estudiando las dosis óptimas de administración en los pacientes con déficit en esta vitamina, se establece la toma de dosis orales desde 0.3-0.5 mg a 10mg semanales, según el déficit vitamínico de los pacientes¹⁰⁴.

I.6.4.-TRATAMIENTO HORMONAL

El retraso en la pubertad y los bajos niveles de estradiol y testosterona séricos parecen producirse en personas con fibrosis quística, aunque los resultados de los estudios son discordantes^{98,105,106}. El retraso en la pubertad puede repercutir en el crecimiento óseo así como en la densidad mineral ósea, pero no se ha encontrado una relación directa entre el nivel de hormonas sexuales y la fragilidad del hueso en los pacientes con FQ. Aunque en las personas con baja DMO cabe la sospecha de un hipogonadismo primario, en la actualidad no hay datos suficientes para sugerir el uso de esteroides sexuales en el manejo de la FQ².

I.6.5.-TERAPIA ANTIRESORTIVA

Ha sido demostrado el beneficio de estos fármacos antiresortivos en el tratamiento de los pacientes con FQ con factores de riesgo para presentar fracturas por fragilidad. Las recomendaciones de la “*Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committee*” aconsejan el tratamiento con bifosfonatos en todos los adultos con fibrosis quística que tienen Z score (DMO) por debajo de -2 DE. Los pacientes con puntuaciones Z score (DMO) entre -1 y -2 DE debe plantearse el tratamiento si tienen un historial previo de fracturas espontáneas, si están a la espera de trasplante de pulmón ó aquéllos en los que se objetive una la pérdida de DMO > 3-5% por año². El grupo de Aris observó la eficacia de 10mg de alendronato oral al día en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 48 personas con fibrosis quística con T score de menos de -1 DE. Se objetivó que al año de tratamiento con alendronato oral aumentaba la DMO de columna una media de $4,9 \pm 3\%$ y la DMO de fémur $2,8 \pm 3,2\%$ ⁶⁸.

Aunque el tratamiento de elección en los pacientes con FQ con riesgo de fracturas por fragilidad son los bifosfonatos, su uso por vía intravenosa es motivo de controversia debido a algunos efectos secundarios. No obstante, un estudio con pamidronato por vía intravenosa en pacientes con fibrosis quística después del trasplante pulmonar se comprobó el aumento significativo de la DMO sin causar efectos secundarios. Sin embargo, el uso de bifosfonatos intravenosos en los enfermos no transplantados aparecieron fuertes dolores óseos⁸². Haworth *et al.* (2001) plasmaron que, si bien el pamidronato mejoró la DMO en la columna lumbar un promedio de 4,1% semestral, 11 de las 15 personas que recibieron el tratamiento experimentaron importantes dolores óseos en las 48 horas siguientes de la perfusión¹⁰⁷. Un ensayo aleatorizado en adultos

con FQ con zoledronato intravenoso tuvo que ser interrumpido tras la consulta en urgencias de tres pacientes por fuerte dolor esquelético de los cinco primeros pacientes que recibieron el fármaco¹⁰⁸. Aunque algunos investigadores han reconsiderado utilizar la mínima dosis efectiva intravenosa de estos fármacos antiresortivos, los bifosfonatos orales son actualmente la terapia de primera línea en los pacientes con FQ con una masa ósea anormalmente baja².

I.6.6.- HORMONA DEL CRECIMIENTO HUMANO.

Cada vez hay más interés en el uso de la hormona de crecimiento recombinante humana para mejorar el contenido mineral óseo en niños y adolescentes con fibrosis quística. Estudios recientes han estudiado niños y adolescentes con retraso del crecimiento longitudinal y bajo peso. El grupo de Hardin¹⁰⁹ estudió 32 adolescentes con fibrosis quística de edades comprendidas entre los 7 y 12. Dieciséis fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con una inyección subcutánea diaria de la hormona del crecimiento en una dosis semanal (total de 0,3 mg/kg). El tratamiento con GHRHr (hormona recombinante del crecimiento humano) presentó diferencias significativas en el grupo de tratamiento para la talla, peso y contenido de mineral óseo (aumento de mineral óseo: 281 ± 34 g en comparación con 58 ± 23 g para los controles)¹⁰⁹. Los resultados de un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado publicado por el grupo de Hardin confirman que la GHRHr incrementa el peso y la estatura de los sujetos así como el aumento de la calidad de vida y la disminución del número de hospitalizaciones¹¹⁰.

I.6.7.- EJERCICIO FÍSICO Y SALUD ÓSEA

Al margen de toda intervención farmacológica, interesa aplicar sobre todo desde la corta infancia, estrategias físicas para optimizar tanto la calidad como la cantidad de hueso formado. En las últimas mesas redondas de expertos en el tema (Congreso Nacional Español de Traumatología del Deporte, Junio 2009), se difundió que la osteoporosis es una patología de la infancia y adolescencia, ya que es el momento de la conformación de la estructura ósea^{111,112}. El hueso tiene una capacidad altamente especializada y posee un alto nivel de adaptación a los estímulos recibidos y, como tejido vivo y dinámico, puede reorganizar sus elementos y adquirir una estructuración ajustada a la demanda de los factores mecánicos que actúan contra él. La calidad de este tejido da un soporte rígido pero a la vez ligero y plástico para adaptarse sin fracturas a las fuerzas deformantes de compresión, torsión y tracción. No obstante, y como expone una revisión realizada por Ríos-Díaz J. *et al* (2008) sobre el impacto del ejercicio sobre la microarquitectura del hueso, hay pocos estudios en humanos en relación a la orientación de los haces trabeculares o la reorganización del tejido óseo en respuesta a estímulos mecánicos¹¹³.

La mayor parte de los trabajos toman como valor de medición la densidad mineral ósea en respuesta a programas de ejercicios específicos destinados favorecer la osteogénesis. Los más utilizados son los aeróbicos (resistencia, fuerza) y los de alto impacto (saltos). Los aeróbicos parecen tener mayor éxito en la columna lumbar y los de alto impacto podrían actuar más específicamente en el cuello femoral. Al cesar el entrenamiento, los efectos acumulados del ejercicio van desapareciendo. Como norma, según los documentos revisados, parece que la densidad mineral ósea de la columna lumbar es

más susceptible de aumento que las regiones femorales y, además, es capaz de responder a los estímulos recibidos con mayor rapidez. Posiblemente los efectos acumulados puedan perdurar más en las regiones lumbares que en la zona femoral.

El grupo de Fusch aplicó un programa de entrenamiento a una cohorte de 45 niños durante 7 meses (3 veces a la semana) mediante 50-100 saltos desde un cajón de 60 cm observándose un incremento de la masa ósea de columna lumbar y cuello femoral respecto a los controles¹¹⁴. Pero lo más lógico en los niños es combinar ejercicios aeróbicos con componentes pliométricos (multisaltos) como plantea el programa del grupo de Bradney también con resultados positivos sobre la masa ósea¹¹⁵. De hecho los deportes de equipo con pelota son una excelente herramienta que pueden reunir estas cualidades físicas básicas y, además, son divertidos para los infantes en aras de favorecer la adherencia a los programas de entrenamiento.

La revisión de Hind *et al* (2007)⁷⁶ sobre el papel del ejercicio físico y la preservación de la fortaleza ósea en los pacientes con fibrosis quística concuerda con los objetivos del presente trabajo en la necesidad de realizar estudios sobre los beneficios potenciales de la actividad física diaria sobre la cantidad y calidad ósea en esta patología crónica.

PROBLEMA, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

II. 1.- PROBLEMA

De la revisión realizada de la literatura se comprueba que el aumento de la supervivencia en los pacientes con FQ en las últimas décadas precisa de nuevas líneas de investigación sobre áreas subestimadas hasta el momento. Es necesario responder a este aumento de la esperanza de vida estudiando y analizando la nueva morbilidad emergente en los pacientes adultos para proporcionar un incremento de la calidad de vida en espera de la terapia curativa definitiva.

De la teoría multifactorial sobre la causas de la pérdida de masa ósea en los pacientes con Fibrosis Quística se necesita analizar en una misma población varios de los factores implicados. Por consiguiente, ¿qué factores predicen con mayor fuerza la masa ósea de los pacientes? Los cuestionarios de actividad física pueden ser útiles tras su validación⁴⁰, pero ¿cómo afecta al tejido óseo la intensidad y la duración del trabajo o ejercicio físico diario en los pacientes con fibrosis quística medida en tiempo real?

Ningún trabajo de los revisados hasta el momento ha demostrado asociación entre la masa ósea y la aparición de fracturas en la fibrosis quística. De hecho, un estudio mostró resultados paradójicos exponiendo que los pacientes con mayor prevalencia de fracturas vertebrales presentaban mayor masa ósea. Por otro lado, son pocos los estudios que han descrito la cifosis en estos pacientes. ¿Están íntimamente asociadas la cifosis con las fracturas vertebrales en la FQ? ¿Existe en nuestra cohorte relación entre la DMO y las fracturas vertebrales? En caso negativo, ¿Qué explicación puede darse a ello?

El trasplante pulmonar es el único procedimiento en la actualidad para paliar el trastorno fisiopatológico de la fibrosis quística, no quedando exento de otras complicaciones. Se ha demostrado que los pacientes trasplantados debido a su terapia inmunosupresora y corticoidea sufren una pérdida de masa ósea del orden 1-5% anualmente². Por ello antes de llegar al trasplante sería ideal que los pacientes lleguen a esta fase con la mayor fortaleza ósea posible. De hecho, la historia de múltiples fracturas por fragilidad y una DMO patológicamente baja podría ser contraindicación de trasplante². En los enfermos no trasplantados de la presente serie, ¿existen diferencias en la masa ósea entre los sujetos con afectación pulmonar leve, moderado y severo? ¿y las fracturas y/o cifosis, cómo afectan a estos grupos de pacientes? La tolerancia al ejercicio y la realización diaria de actividad física, ¿tiene relación con todo ello?

Además de la DEXA, los marcadores de remodelado óseo en combinación con otras pruebas tienen capacidad para detectar alteraciones en la conformación ósea. Recientemente se ha objetivado un desequilibrio entre los marcadores de remodelado a favor de la resorción de hueso. ¿Se da este desequilibrio entre los marcadores en nuestra población de adultos con FQ? En caso afirmativo, ¿queda explicada la probable alteración de la masa ósea de nuestros pacientes por dicho desequilibrio entre los biomarcadores séricos de actividad del hueso?, ¿existe asociación entre el ejercicio físico y estos marcadores de remodelado?

II.2.- HIPÓTESIS

- El ejercicio físico es el factor que predice con mayor fuerza la densidad de masa ósea (DMO) en los pacientes con FQ. Los pacientes más activos y con mayor tolerancia al ejercicio presentan mayor masa ósea. A mayor tiempo y nivel de intensidad de actividad más se incrementa la DMO en la fibrosis quística.
- La masa ósea de los pacientes se asocia con la prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con FQ. A su vez, las fracturas vertebrales explican directamente la cifosis dorsal que afecta a los sujetos.
- A medida que progresa la enfermedad pulmonar los individuos se hacen más sedentarios. Con ello, disminuye la masa ósea y se producen las fracturas vertebrales. En consecuencia, la cifosis provocada por dichas fracturas dificulta aún más la ventilación pulmonar.
- La alteración del equilibrio de los marcadores de remodelado óseo en sangre periférica se relaciona directamente con la DMO, las fracturas vertebrales y con el tiempo diario de actividad física de los afectados de fibrosis quística.

II.3.- OBJETIVOS GENERALES

1. Plantear una investigación traslacional sobre la salud humana, centrada en el conocimiento de los mecanismos implicados en la enfermedad y complicaciones de la fibrosis quística, y en su transferencia a las aplicaciones clínicas con el objetivo final de incrementar la calidad de vida de los pacientes.
2. Superar la separación que existe entre la investigación biomédica y la práctica clínica. Trasladar el conocimiento a los pacientes y familiares, y además, generar nuevas hipótesis de investigación desde la práctica asistencial.

II.4.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar y contrastar si el tiempo diario de actividad física y la tolerancia al ejercicio presentan diferencias significativas entre los pacientes con masa ósea (DMO) normal y DMO baja.
2. Crear un modelo que explique la pérdida de masa ósea en los pacientes destacando la importancia de los factores implicados.
3. Establecer si existe correlación o no entre la DMO y las fracturas vertebrales.
4. Analizar si la cifosis se asocia a las fracturas vertebrales.
5. Contrastar si la tolerancia al ejercicio, la DMO, las fracturas vertebrales y/o la cifosis presentan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios de afectación pulmonar de la enfermedad (leve, moderado y severo).
6. Establecer si existe relación entre la ventilación al espacio muerto y la cifosis dorsal en los pacientes con fibrosis quística.
7. Determinar y comparar los niveles de las vitaminas D y K en la presente serie de adultos con FQ.
8. Contrastar los niveles séricos de los marcadores de formación y resorción ósea con los rangos normales.

9. Analizar si la DMO y/o el ejercicio físico se asocian a los niveles séricos de marcadores de remodelado óseo.

MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.-CONTEXTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio se realizó en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. Aunque la ubicación de la Unidad Especializada de Fibrosis Quística se encuentra en el Hospital de la Mujer, las diferentes pruebas se realizaron en el Hospital de Rehabilitación y Traumatología, el Hospital General y el Edificio Laboratorios (donde están ubicados los servicios de Bioquímica y el laboratorio de pruebas de esfuerzo). La fase de recogida de datos se llevó a cabo durante los meses de Octubre del 2008 a Marzo del 2009.

Se elaboró un estudio observacional analítico prospectivo transversal en el que se incluyó una cohorte de adolescentes y adultos afectados de fibrosis quística.

III.2.-POBLACIÓN

De los 90 adultos que son atendidos en la Unidad Especializada de Fibrosis Quística de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla (España), 50 pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en este estudio. Para obtener una mayor homogeneidad de la muestra se excluyeron los pacientes trasplantados. Aquellos sujetos que presentaron una exacerbación de la infección pulmonar o estaban en tratamiento con antibioterapia intravenosa se pospuso su introducción en el protocolo de pruebas diagnósticas al menos 6 semanas, hasta la estabilización de la función respiratoria. La serie fue compuesta finalmente por 23 hombres y 27 mujeres afectadas de FQ (2 determinaciones de cloro en sudor >60 mmol/l y clínica compatible). Los métodos diagnósticos no interfirieron con otros

procedimientos médicos (intervenciones quirúrgicas por sinusitis, colestiasis...) que estaban programados en algunos pacientes. No se aplicaron otros criterios de selección.

Criterios Inclusión

1. Individuos con 16 más años de edad.
2. Sujetos diagnosticados de FQ (2 test del sudor positivos y clínica compatible).
3. Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios Exclusión

1. Poseer algún implante metálico en el organismo que distorsione los valores de los datos obtenidos por los densitómetros.
2. Enfermedad o proceso que le impida permanecer inmóvil durante un periodo breve de tiempo necesario para la realización de la densitometría ósea.
3. Imposibilidad para realizar las pruebas físicas o colaborar con los test del presente estudio.
4. Estar inmerso en una exacerbación ó que estén en tratamiento con antibiótico intravenoso.
5. Estar tomando o haber sido tratado en los 3 últimos años con algún fármaco antiresortivo o formador de hueso.
6. Estar embarazada.
7. Haber sido sometido a trasplante pulmonar u otro tipo de trasplante.

III.3.-OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

III.3.1.-ESTIMACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y TOLERANCIA AL ESFUERZO

Se realizaron la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, el test de los 6 minutos caminando y la monitorización de la actividad física diaria con acelerómetro metabólico portátil.

De la prueba de esfuerzo se analizaron $\dot{V}O_2\max$, Potencia, VC_{O_2} , VE, VDc/VT %, Sat O_2 de la prueba de esfuerzo y AT.

| Variable | Tipo | Operacionalización | | Indicador |
|-----------------------|--------------------------|--------------------|---|---------------------------|
| | | Escala | Descripción | |
| AF>3 METS | Cuantitativa continua | Minutos/día | Actividad Física diaria a intensidad leve | Nivel de actividad física |
| AF>4.8 METS | Cuantitativa continua | Minutos/día | Actividad Física diaria a intensidad moderada | Nivel de actividad físico |
| AF>7.2 METS | Cuantitativa continua | Minutos/día | Actividad Física diaria a intensidad vigorosa | Nivel de actividad física |
| Pasos/día | Cuantitativa discreta | n/24 horas | Promedio de pasos al día | Nivel de actividad física |

Tabla 2.1: Variables obtenidas de la monitorización de la actividad física (AF) con el ACELERÓMETRO (Armband)

Se establece un control semántico de algunas variables que aparecen en los objetivos de este estudio:

- **Consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_2\max$):** es la cantidad máxima de oxígeno que puede aprovechar el organismo realizando una actividad física de exigencia máxima. Supone una medida de la capacidad de transportar oxígeno a los tejidos.

- **Umbral anaeróbico o láctico (AT):** es el nivel de ejercicio en el que la producción energética aeróbica (vía glucolítica) es suplementada por mecanismos anaeróbicos (vía pentosas fosfato) y se refleja por un incremento de lactato en sangre.
- **MET:** es la unidad de medida del índice metabólico y se define como la cantidad de calor emitido por una persona en posición de sentado por metro cuadrado de piel. Equivale a 58 W/m^2 (en el sistema técnico, $50 \text{ kcal/h}\cdot\text{m}^2$). También equivale a $3,5 \text{ ml/kg/min. de } V'O_2$ ó 1 kcal/kg/h.

| Variable | Tipo | Operacionalización | | Indicador |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|
| | | Escala | Descripción | |
| FEV1 | Cuantitativa continua | litros | Volumen forzado espirado en 1segundo | Obstrucción pulmonar |
| V'O ₂ max % Teórico | Cualitativa | % relativo al Teórico | Consumo máximo de oxígeno | Capacidad aeróbica máxima |
| Potencia | Cuantitativa continua | Watios | Potencia | Capacidad aeróbica |
| VC02 | Cuantitativa continua | ml/minuto | Producción de dióxido de carbono | Intercambio gaseoso |
| VE | Cuantitativa continua | L/minuto | Ventilación | Ventilación |
| V _{Dc} /V _T % | Cualitativa | % | Ventilación al espacio muerto | Capacidad aeróbica |
| Sat 02 P. Esf. | Cualitativa | % | Saturación periférica de oxígeno de la Hb final de P.E. | Capacidad aeróbica |
| AT % | Cualitativa | % | Umbral aeróbico | Capacidad aeróbica |
| Test 6 min. % del teórico | Cualitativa | % relativo al Teórico | Metros recorridos durante 6 minutos | Capacidad aeróbica |

Tabla 2.2: Variables analizadas en la PRUEBA DE ESFUERZO

| Variable | Tipo | Operacionalización | | Indicador |
|--------------------|---|--|---|------------------------------|
| | | Escala | Descripción | |
| Test 6 min. | Cuantitativa discreta Cualitativa(% según Gibbons) | Metros valores % relativos al Teórico | Metros recorridos caminando durante 6 minutos | Capacidad aeróbica submáxima |

Tabla 2.3: Variables obtenidas de la monitorización del TEST DE MARCHA DE LOS 6 MINUTOS

III.3.2.-ESTUDIO DENSITOMÉTRICO (DEXA)

| Variable | Tipo | Operacionalización | | Indicador |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|--|--------------------|
| | | Escala | Descripción | |
| DMO Column L y z score | Cuantitativa continua | g/cm2 DE | Masa ósea de columna lumbar (L1-L4) | Salud ósea |
| DMO cuello fem Y z score | Cuantitativa continua | g/cm2 DE | Masa ósea de cuello femoral | Salud ósea |
| DMO cueC Y z score | Cuantitativa continua | g/cm2 DE | Masa ósea de cuerpo completo | Salud ósea |
| DMO Cadera T Y z score | Cuantitativa continua | g/cm2 DE | Masa ósea cadera total | Salud ósea |
| M muscular EE | Cuantitativa continua | g/cm2 | Masa muscular por superficie de extremidad | Estado nutricional |
| Grasa corporal | cualitativa | % | Grasa corporal | Estado nutricional |

Tabla 2.4: Variables obtenidas de la DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA)

III.3.3.-ESTUDIO RADIOLÓGICO DE LA COLUMNA VERTEBRAL

| Variable | Tipo | Operacionalización | | Indicador |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------|--|------------|
| | | Escala | Descripción | |
| Fractura vertebral (FV) | Cualitativa Cuant Ordinal | % ° de Genant | Disminución de la altura anterior del cuerpo vertebral | Salud ósea |
| Cifosis | Cuantitativa discreta | ° Cobb | Deformidad de la columna dorsal (D4-D12) en el plano sagital | Salud ósea |

Tabla 2.5: Variables obtenidas de RADIOGRAFÍA DE COLUMNA DORSAL CENTRADA EN D8 Y DE LA TELERRADIOGRAFÍA DE COLUMNA EN BIPEDESTACIÓN.

III.3.4.-PARÁMETROS ANALÍTICOS DE LABORATORIO

| Variable | Tipo | Operacionalización | | Indicador |
|--------------------|--------------------------|--------------------|--|----------------------------|
| | | Escala | Descripción | |
| 25OH D | Cuantitativa continua | nmol/L | Niveles séricos de 25 OH Vitamina D | Nutricional, Salud ósea |
| PTH | Cuantitativa continua | pg/ml | Paratohormona | Nutricional, Salud ósea |
| Vitamina K | Cuantitativa continua | mcg/L | Niveles séricos de vitamina K | Nutricional, Salud ósea |
| Albúmina | Cuantitativa continua | mg/dl | Niveles séricos de albúmina | Estado nutricional |
| PINP | Cuantitativa continua | ng/ml | Propéptdo amino terminal del procolágeno I | Formación de hueso |
| PICP | Cuantitativa continua | ng/ml | Propéptdo amino terminal del procolágeno I | Formación de hueso |
| FAO | Cuantitativa continua | U/L | Fosfatasa alcalina ósea | Formación de hueso |
| β-CrossLaps | Cuantitativa continua | pg/ml | Proteína de degradación de colágeno I | Resorción de hueso |
| Catepsina K | Cuantitativa continua | pmol/L | Enzima específica de osteoclastos | Resorción de hueso |

Tabla 2.6: Variables analizadas del suero de 20cc de sangre venosa periférica. PARÁMETROS ANALÍTICOS DE LABORATORIO

Otras variables analizadas fueron el índice de masa corporal (IMC, kg/m²), el número de terapias antibióticas intravenosas en 3 años, el tipo de mutación genética (variables cualitativa dicotómicas: ΔF508 en homocigosis, ΔF508 en heterocigosis, R334W, y otras), colonización microbiológica (cualitativa dicotómicas: pseudomona, staphilococo aureus), estado del páncreas exocrino y endocrino (cualitativa dicotómicas: insuficiencia pancreática, intolerancia a la glucosa-diabetes) y el uso habitual de corticoides inhalados y orales (cualitativas dicotómicas). Excepto el IMC, que se calculó en el momento de la DEXA, el resto de estas variables comentadas se analizaron tras la revisión de cada una de las historias clínicas de los pacientes.

III.4.-ÉTICA

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética y de Investigación Clínica de los HH.UU. Virgen del Rocío y en él se contemplaron los requisitos para estudios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki (Ver anexo I). Se realizó una entrevista personal con cada afectado acompañado siempre de un familiar directo adulto en caso de no haber cumplido los 18 años. En esta primera vista se les dio información tanto oral como escrita (Ver anexo II) de la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, alternativas y medios con los que cuenta el Hospital para su realización. Una vez aclaradas las dudas, para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos y, en cumplimiento de la Ley General de Sanidad, los representantes y/o pacientes firmaron un formulario de Consentimiento Informado. Todos los pacientes estudiados firmaron este documento antes de ser incluidos en el estudio.

III.5.-TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

III.5.1.-MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA MEDIANTE ARMBAND

Se monitorizó la actividad física (AF) diaria durante 5 días completos, dos de ellos fin de semana. Para ello, se empleó un monitor portátil (SenseWear® Armband de BodyMedia®, USA)³⁴. El ArmBand (Ver figura 2.1a) es un equipo de metabolimetría multisensorial que se coloca sobre el tríceps del brazo derecho durante el tiempo que se estime oportuno para realizar el cálculo del gasto energético y la cuantificación de la actividad física metabólica (METS). El instrumento registra las señales fisiológicas

provenientes de cinco sensores: dos acelerómetros, temperatura corporal, disipación térmica e impedancia de la piel y grado de humedad. Además se utilizan algoritmos de reconocimiento de patrones de movimientos relativos a distintos tipos de actividades físicas con objeto de calcular el gasto energético.



Figura 2.1: a) Colocación del Armband de Bodymedia. b) Registro del promedio diario de la actividad física y gasto energético analizados durante 5 días (2 de ellos, fin de semana)

La precisión de las mediciones del gasto energético tanto en reposo como durante la actividad física fue validado recientemente y comparado con técnicas de agua doblemente marcada³⁴. El instrumento graba los registros obtenidos en su memoria y al finalizar el periodo de monitorización se traslada al PC a través del puerto USB para obtener seguidamente un informe personalizado de cada paciente (Ver figura 2.1b). Se cuantificó el promedio de minutos diarios de actividad física que el dispositivo registró como intensidad leve (>3 unidades de equivalentes metabólicos –METS-), moderada (>4,8METS) y vigorosa (>7,2 METS), como sugiere “*The US Department of Health and Human Services*” (Physical Activity and Health, 1996). Se obtuvo el promedio de pasos diarios que el paciente ejecutó a cualquier intensidad. Se monitorizó la actividad física del fin de semana (dos de los 5 días) para obtener un registro de la actividad global de los sujetos que utilizan su tiempo libre para hacer ejercicio. Se le explicó a los pacientes cómo tenían que actuar con el dispositivo de forma oral y escrita (Ver Anexo III).

III.5.2.-PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR Y TEST DE MARCHA DE LOS 6 MINUTOS

El test cardiopulmonar de esfuerzo se realizó mediante el equipo MasterScreen CPX (ViaSys Healthcare, Hoechberg, Alemania) empleando el modelo de cicloergómetro ViaSprint 150. Se calibró el neumotacógrafo antes de cada paciente. Se ejecutó un pedaleo constante a 55-65 ciclos por minuto para ir incrementando la potencia en 10 watos por cada minuto. El final de la prueba lo dicta el paciente por agotamiento o el investigador ante signos electrocardiográficos o clínicos de intolerancia al esfuerzo. En ningún momento se dejó de animarlos a seguir pedaleando (Ver figura 2.2 a, b). Se

recogió el consumo de oxígeno máximo ($\dot{V}O_{2max}$, expresado en ml/Kg/min y en porcentaje respecto del teórico, Jones *et al.* 1988-), la potencia máxima alcanzada (vatios), la producción de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), la ventilación por minuto medida en litros (VE), la saturación de oxígeno al final de la prueba (Sat O_2 en %), el umbral anaeróbico y la ventilación al espacio muerto (VD_c/VT en % de VE).



a)



b)

c)

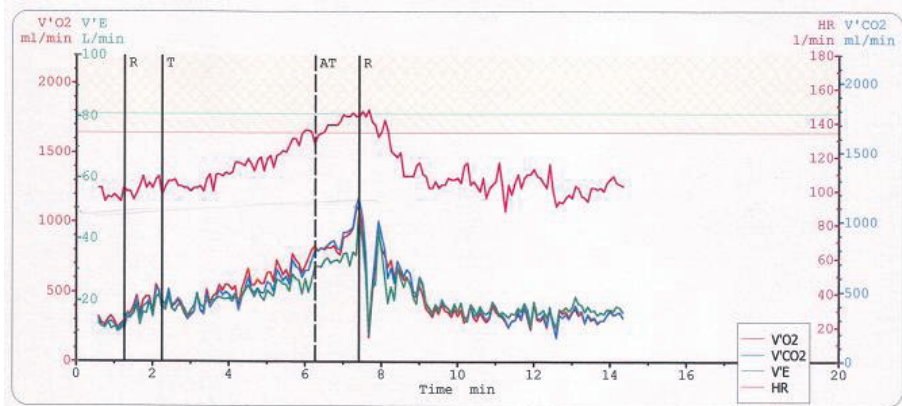


Figura 2.2: a) y b) Paciente realizando la prueba de esfuerzo vigilada por los investigadores. c) Registro “in situ” en el monitor del equipo. El punto AT (umbral anaeróbico) representa conceptualmente la intersección de la línea azul ($\dot{V}CO_2$) con línea roja ($\dot{V}O_2$). Esta paciente alcanzó 1100 ml/minuto de consumo de O_2 máximo ($\dot{V}O_{2max}$).

Se realizaron dos tests de marcha de los 6 minutos en un pasillo de 30 metros destinado a tal actividad junto al laboratorio de rehabilitación pulmonar (Ver figura 2.3) y se

expresó en metros y en porcentaje según el teórico según el estudio realizado por Gibbons *et al.* (2001)¹¹⁶.



Figura 2.3: Test de los 6 minutos caminando.

III.5.3.-PRUEBA FUNCIONAL RESPIRATORIA

Los estudios espirométricos se realizaron al mismo tiempo que el estudio radiológico mediante un espirómetro de tipo neumotacógrafo con un Masterlab (Erich Jaeger GMBH, Wuerzburg, Alemania), siguiéndose las normativas propuestas por la SEPAR (SEPAR, 1985) y la ATS (Am Rev Respir Dis, 1987). Fueron expresadas tanto en valores absolutos como en valores relativos según el porcentaje del teórico como fue propuesto por Quanjer *et al* (1993)¹¹⁷.

III.5.4.-ESTUDIO RADIOLÓGICO DE LA COLUMNA

La evaluación radiológica de la columna vertebral se realizó mediante telerradiografía anteroposterior y lateral de columna en carga. Con esta técnica se calcularon los grados Cobb de cifosis dorsal (y escoliosis en su caso). Para la cifosis el ángulo de Cobb viene dado por las perpendiculares a las líneas trazadas sobre el platillo superior de D4 ó 5 y platillo inferior de D12 (Ver figura 2.4 a).

Se realizó radiografía digital lateral de columna dorsal centrada en D8 para analizar la presencia de fracturas vertebrales dorsales identificándolas como la pérdida de la altura anterior del cuerpo vertebral respecto a la altura posterior (método semicuantitativo de Genant)¹¹⁸ (Ver figura 2.4 a). Grado 1 de Genant corresponde a pérdida de altura del 20-24%, grado 2 es pérdida de altura del 25-39% y grado 3, mayor del 40% de pérdida de la altura de la pared anterior vertebral.

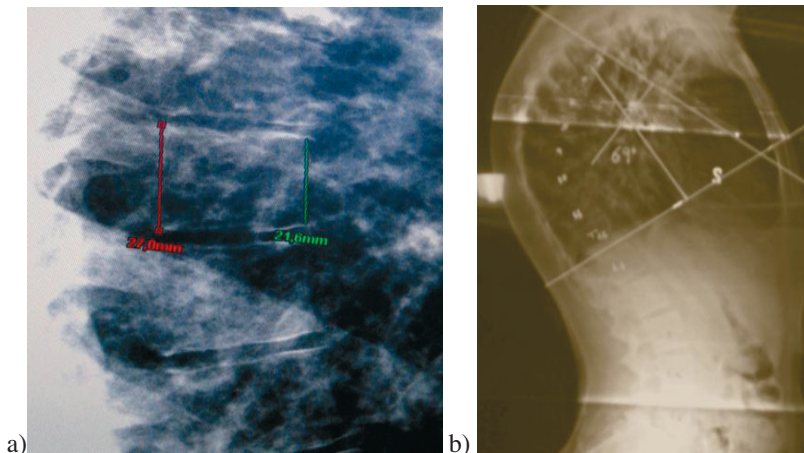


Figura 2.4: a) Radiografía lateral de columna dorsal centrada en D8 (Fractura grado 1 de Genant). b) Telerradiografía lateral de columna completa (69° Cobb).

III.5.5.-DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Se realizó densitometría radiológica de doble energía (Hologic QDR X-ray 4500W Bone Densitometer) de columna lumbar (L1-L4), cuello femoral y cuerpo completo obteniendo la DMO. Los datos fueron expresados en valores absolutos (gramos de mineral por centímetro cuadrado de hueso) y relativos (T score ó Z score). T score es el número de desviaciones estándar (DE) respecto a la media de DMO de la población sana joven (20 años) mientras que Z score es el número de DE respecto a la media de DMO de los sujetos sanos de la misma edad y sexo. Por definición, T score no es aplicable a menores de 20 años. Osteopenia se definió según el protocolo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el valor de T Score entre -1DS y -2.5DE, y osteoporosis como <-2.5DE. Para obtener los valores relativos (z score) de la DMO en los pacientes menores de 20 años se comparó con los obtenidos en un estudio nacional del grupo de Del Río. Para ello se convirtieron los datos del sistema HOLOGIC (sistema con el que opera el densitómetro del servicio de Medicina Nuclear de los HH.UU. Virgen del Rocío) al sistema LUNAR (sistema operativo del densitómetro de la cohorte del grupo de Del Río) mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Cadera: Valor Hologic} = (0.906 \times \text{Valor Lunar}) - 0.008$$

$$\text{Columna: Valor Hologic} = (0.906 \times \text{Valor Lunar}) - 0.025$$

Una vez obtenida la DMO, se obtiene el z score mediante la fórmula:

$$\frac{(\text{MO paciente} - \text{Valor medio de la MO de la población de la misma edad y sexo})}{(\text{DE MO de la población sana de la misma edad y sexo})}$$

MO= masa ósea, DE=desviación estándar.

Mediante el densitómetro se obtuvo la composición corporal de grasa (en porcentaje respecto del peso corporal total) y masa de músculo en las extremidades (en gramos de músculo por cm^2 de extremidad).

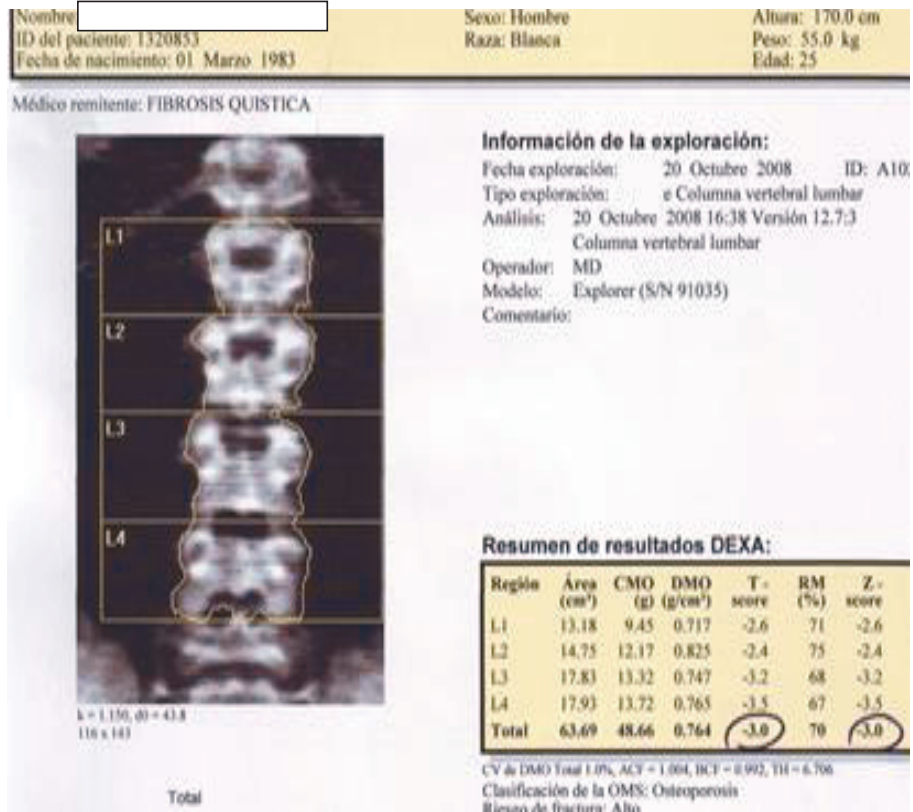


Figura 2.5: Resultados de la DMO y Z score de un adulto de 25 años de edad (z score DMO columna lumbar = -3DE)

III.5.6.-DETERMINACIÓN DE LAS VITAMINAS Y DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

Para la determinación de los biomarcadores y vitaminas se extrajeron 20cc de sangre venosa periférica siempre entre las 15:00 y las 20:00 para evitar la alteración de los picos en los niveles de los biomarcadores debido a los ritmos circadianos. No se hizo ninguna dieta especial previa a la extracción. No se estableció previamente la necesidad de estar en ayunas para estos marcadores. Tras la recogida de la muestra se centrifugaron las muestras a 3500 vueltas por minuto durante 5 minutos, procediéndose a la separación del suero para su posterior congelación. Se congelaron 3cc para enviarlos al laboratorio de referencia y someterlos a cuantificación sérica de niveles de Vitamina K.

El β -Cross-Laps y el P1NP se determinaron mediante electroquimioluminiscencia en el Cobas e411 de Roche. La 25OH vitamina D se midió mediante HPLC con detección ultravioleta visible en el HPLC-Agilent Modelo 1100. La PTH se estableció mediante electroquimioluminiscencia en el Modular Triple.Mod EEE-170 y la FAO mediante enzimoimmunoensayo en el Triturus (Grifols SL). La determinación de PICP se calculó por enzimoimmunoanálisis mediante el Kit Quidel de Metra. La catepsina K se analizó mediante enzimoimmunoanálisis por la anti Cathepsin K-HRPO de Biomédica.

III.6.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó SPSS (versión 16.0). Los datos son representados como la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas dicotómicas como las mutaciones ($\Delta F508$, R334W), las características del páncreas o el consumo de corticoides son representados en porcentaje ($\%(1/n)$).

Para detectar si existen diferencias entre las variables según el grado de afectación pulmonar (afectación leve: $>60\%$ FEV1 respecto del teórico, afectación moderada: FEV1 del 40-60% y afectación severa: $FEV1 < 40\%$) se realizó primero el test no paramétrico de Kruskal-wallis para los tres grupos independientes. Posteriormente se realizó el test no paramétrico de la U de MannWhitney para localizar diferencias, utilizando la corrección de Bonferroni ($p < 0.017$), en las que el test previo había detectado diferencias significativas entre los tres grupos.

Para detectar si existen diferencias entre los pacientes que presentan DMO normal y DMO baja en la tolerancia al ejercicio físico máximo y submáximo ($\dot{V}O_2\max$ y $T6m$, respectivamente) y en la realización diaria de actividad (pasos y tiempo a una determinada intensidad) se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

Se empleó el test de la Chi-cuadrado para analizar si existen diferencias en la DMO (normal ó baja) según el tipo de mutaciones, consumo de corticoides, colonización bacteriana, diabetes o insuficiencia pancreática exocrina

El coeficiente de correlación de Pearson o Spearman utilizó para analizar asociaciones entre las variables de parámetros funcionales y de parámetros estructurales en los pacientes adultos con FQ.

Se utilizó el análisis de regresión múltiple para calcular un modelo de predicción de la densidad mineral ósea en los pacientes adultos con fibrosis quística.

Se aceptaron los valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

IV.1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

| Tabla 3.1 a) | Hombres (N=23) | Mujeres (N=27) |
|-----------------------------|--|--|
| | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) |
| Edad años | 25 (19, 30) | 23.5 (19.5, 27) |
| IMC kg/m² | 20.6 (18.9, 22.8) | 20.6 (18.9, 22.8) |
| FEV1 % del Teórico | 47.4 (35.2, 80.8) | 60.7 (32.6, 82.6) |
| CVF % del Teórico | 77 (59.3, 93.5) | 78.6 (58.1, 99.9) |

Tabla 3.1: Características de los sujetos (N=50).

a) Edad, IMC (índice de masa corporal) y parámetros funcionales respiratorios

| Tabla 3.1 b) | Hombres (N=23) | Mujeres (N=27) |
|--|-------------------|-------------------|
| Características de los sujetos | % (n) | % (n) |
| Mutación ΔF508 homocigosis | 34.8 (8) | 25.9 (7) |
| Mutación ΔF508 heterocigosis | 34.8 (8) | 37 (10) |
| Mutación R334W | 26.1 (6) | 14.8 (4) |
| Diabetes o Intolerancia Glucídica | 34.8 (8) | 33.3 (9) |
| Insuf. Pancreática exocrina | 62.5 (15) | 77.8(21) |
| Tratam. Corticoides Inhalados | 47.8 (11) | 44.4(12) |
| Tratam. Corticoides oral | 4.3 (1) | 3.7 (1) |

b) Mutaciones, estado del páncreas y tratamiento habitual con corticoides inhalados u orales que pueden afectar a la masa ósea de los sujetos.

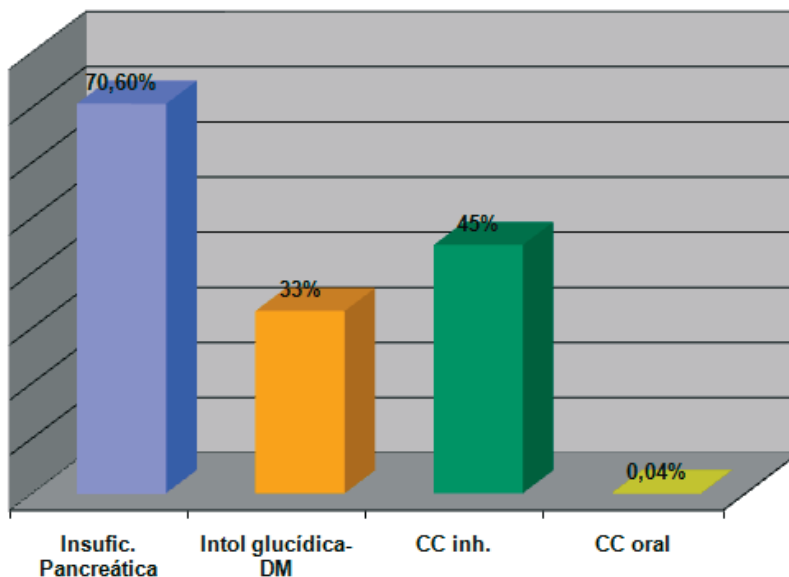


Figura 3.1: Características no modificables (insuficiencia pancreática exocrina e intolerancia glucídica-diabetes) y modificables (consumo de corticoides inhalados-CC inh.- u orales –CC oral-) en porcentaje del total de los pacientes de la muestra (N=50).

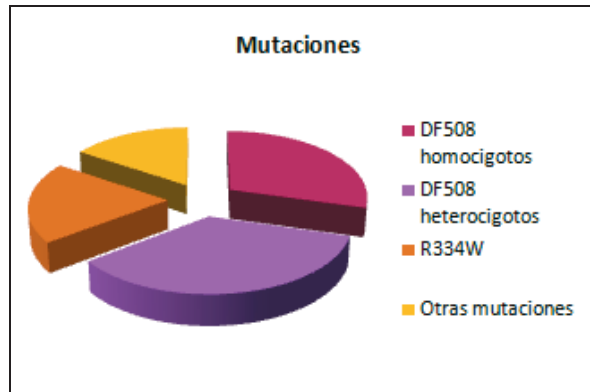


Figura 3.2: Características genéticas de los sujetos (N=50). Se observa cómo la mutación $\Delta F508$ es la más prevalente (29,4% en homocigosis y 35,2% en heterocigosis). La segunda mutación en frecuencia es la R334W con un 19,6%.

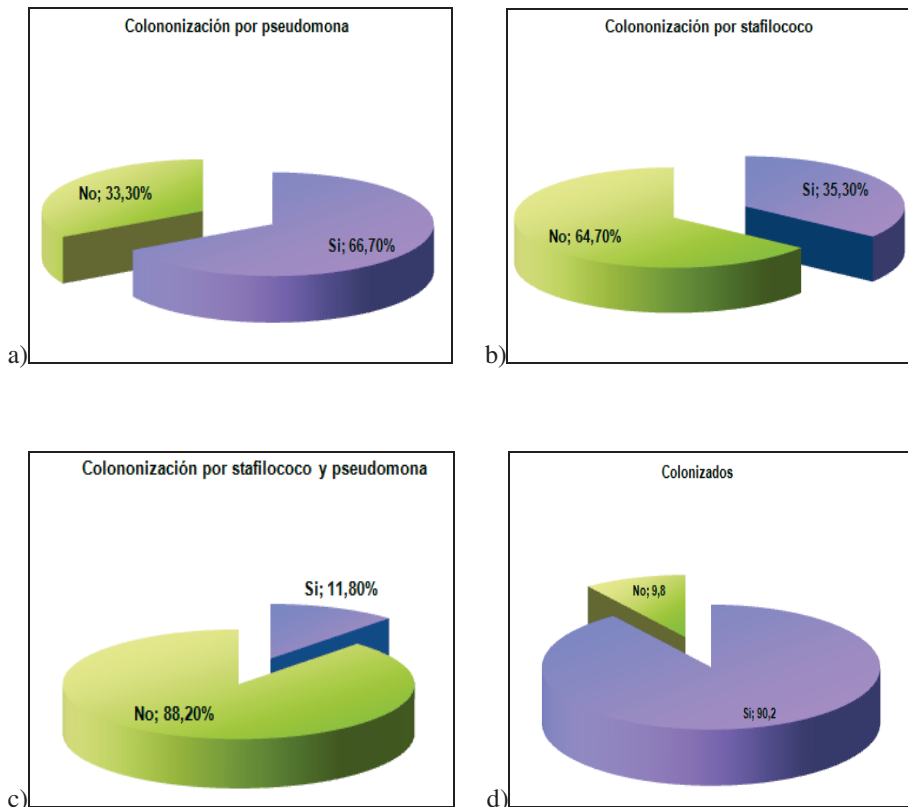


Figura 3.3: a) Colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, b) *Estafilococo*, c) ambas bacterias y d) porcentaje de pacientes que no están colonizados por ningún microorganismo (sólo el 9,8%). N=50.

IV.2- EJERCICIO FÍSICO Y TOLERANCIA AL ESFUERZO

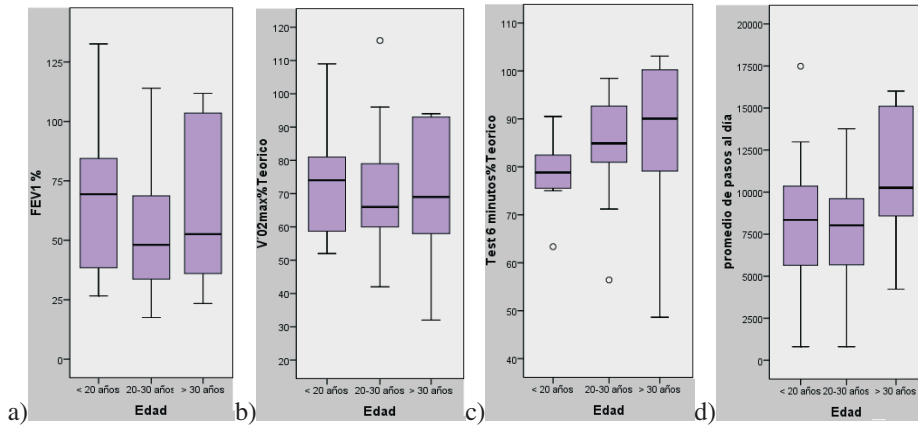


Figura 3.4: Representación gráfica mediante cajas y bigotes de las tres pruebas de estimación de actividad física en 3 grupos de edades, <20, 20-30 y >30 años. a) Prueba funcional respiratoria-FEV1, % del teórico;-b) Prueba de esfuerzo, V_{O2}max=consumo máximo de oxígeno; c) Test de marcha, % de metros respecto del teórico; d) Promedio de pasos al día cuantificado mediante acelerómetro de Armband. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edades salvo en el test de los 6 minutos ($p < 0.05$ en Kruskal-wallis para los 3 grupos; $p = 0.02$ U de Mann-Whitney para los grupos <20 y 20-30 años)

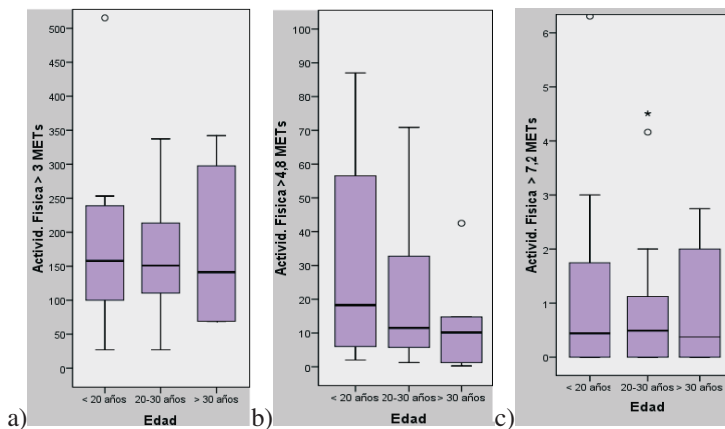


Figura 3.5: Actividad física (AF) diaria registrada por el monitor portátil metabólico (Armband). a) Promedio de minutos diarios de AF a ≥ 3 METs (nivel leve). b) Promedio de minutos diarios de AF a ≥ 4.8 METs (nivel moderado) c) Promedio de minutos diarios de AF a ≥ 7.2 METs (nivel vigoroso). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edades ($p > 0.05$). Kruskal-wallis y U de Mann-Whitney.

Aunque sólo 6 pacientes componen el grupo de edad >30 años, no hubo diferencias significativas en la realización de ejercicio y tolerancia al mismo entre los tres grupos conformados según la edad (Ver figura 3.5).

| Tabla 3.2 Tolerancia al ejercicio y actividad física diaria en los grupos de afectación pulmonar de adultos con FQ | | | | |
|--|---|---|---|-------------------|
| Afectación Pulmonar | Severa (n=17) <40% FEV1 | Moderada (n=9) 40-60% FEV1 | Leve (n=25) >60% FEV1 | Valor de "p" |
| | P ₅₀ (P ₂₅ ,P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ ,P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ ,P ₇₅) | |
| FEV1 (litros) | 1.1 (0.9,1.3) # ¶ α | 1.9 (1.5, 2) ¶ α | 2.8 (2.3,3.3) # α | <0.001# ¶ α |
| V'02max % Teorico | 58 (49.8, 61) # ¶ | 72 (60.5, 78) ¶ | 79 (66, 93.5) # | <0,001# 0,003¶ |
| Potencia (Wattios) | 80 (70,100)# | 100 (75, 145) | 120 (105, 150)# | <0.001# |
| VC02 (ml/min) | 1238(1085,1493)#¶ | 1862(1342,2485)¶ | 1991(1836,2657)# | <0.001# 0.024¶ |
| VE (L/min) | 41 (33.8,46.8) # ¶ | 62 (44.5, 76.5) ¶ | 68 (56, 80.5) # | <0,001# 0,007¶ |
| VDc/VT % | 25.5 (23, 30)# | 24 (19, 28) | 21 (16, 26)# | 0,012# |
| Sat 02 P. Esf. | 89 (87, 91)# ¶ | 94 (91, 95)¶ | 96 (93, 97.5) # | 0,001# 0,005¶ |
| AT % | 42.6 (32,50) # | 43.3 (39.4,49.8) | 52.7 (42, 58) # | 0,01# |
| Test 6 min. % del teórico | 77.4 (71.3,84.6)# ¶ | 85 (82, 98.8) ¶ | 83.8 (81, 92)# | 0,002# 0,015¶ |

Tabla 3.2: Consumo máximo de oxígeno (V02max) en porcentaje respecto del teórico, potencia máxima en wattios, producción de CO2 (VC02), ventilación por minuto (VE), ventilación al espacio muerto (VDc/VT), saturación transdérmica de oxígeno y umbral anaeróbico (AT). El test de marcha de los 6 minutos (Gibbons *et al*)¹¹⁷. #:Comparación entre grupos de afectación pulmonar severa y leve; ¶: Comparación entre afectación severa y moderada; α: Comparación ente afectación moderada y leve.

El tiempo diario empleado en la realización de actividad física a intensidad leve, moderada y vigorosa presentó correlación positiva con el consumo máximo de O₂ en la prueba de esfuerzo ($r_1=0.4$, $r_2=0.38$ y $r_3=0.42$; $p<0.05$, respectivamente). Asimismo, la ejercitación diaria monitorizada mostró asociación significativa con el test de marcha ($r=0.36$).

El 26% de los pacientes desaturaron ($\text{Sat O}_2 < 90\%$) con el esfuerzo máximo (prueba de esfuerzo cardiopulmonar).

En el siguiente gráfico de cajas y bigotes se representa la diferencia apreciada en la DMO (normal ó anormalmente baja Z Score $< -1\text{DE}$) entre los pacientes que realizan mayor actividad física diaria y que toleran mejor el esfuerzo tanto máximo como submáximo.

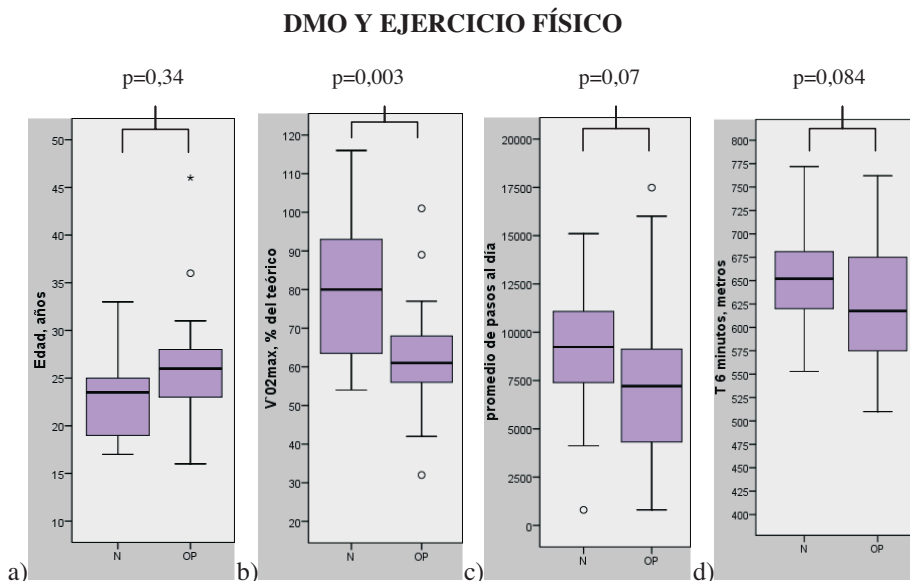


Figura 3.6. a) Edad y DMO (OP= Z score $< -1\text{DS}$; N=normal: Z score $> -1\text{DS}$), $p=0,34$; b) Consumo máximo de O₂ (% del teórico) y DMO, $p=0,003$. c) Promedio de pasos diarios y DMO, $p=0,07$. d) Test de los 6 minutos (% del teórico) y DMO, $p=0,084$ (U de Mann Whitney).

IV.3-DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

En las densitometrías óseas se observó que el 44% (22/50) de los pacientes presentaban Z score (DMO) entre -1 DE y $-2,5$ DE en columna lumbar, cadera total, cuello femoral o cuerpo completo. Sólo 3 pacientes (6%) presentaron Z score menor de $-2,5$ DE (Ver figura 3.7). Un 20% (10/50) presentó un Z Score <-2 DE (DMO).

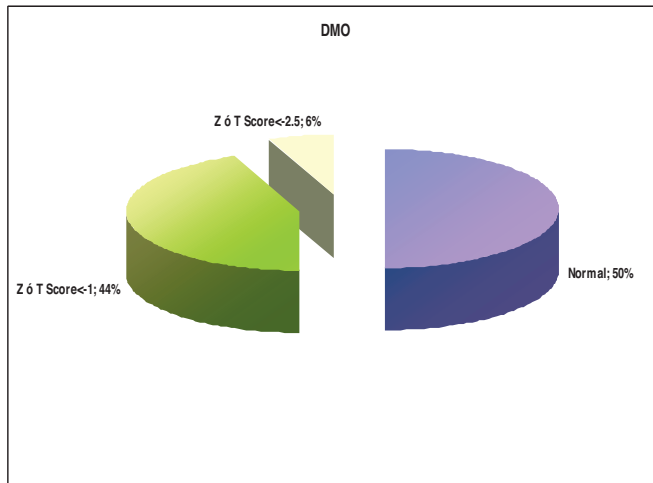


Figura 3.7: Representación gráfica de los resultados densitométricos (N=50). La mitad de ellos presentaron resultados anormalmente bajos en al menos una de las regiones testadas (columna lumbar, cadera o cuerpo completo). Debido a que un subgrupo de pacientes son menores a 20 años y por tanto, se ha calculado Z Score, no se ha denominado a T ó Z Score <-1 como osteopenia, ni a T ó Z Score <-2.5 como osteoporosis, ya que estos términos fueron acuñados sólo para T Score (Ver metodología).

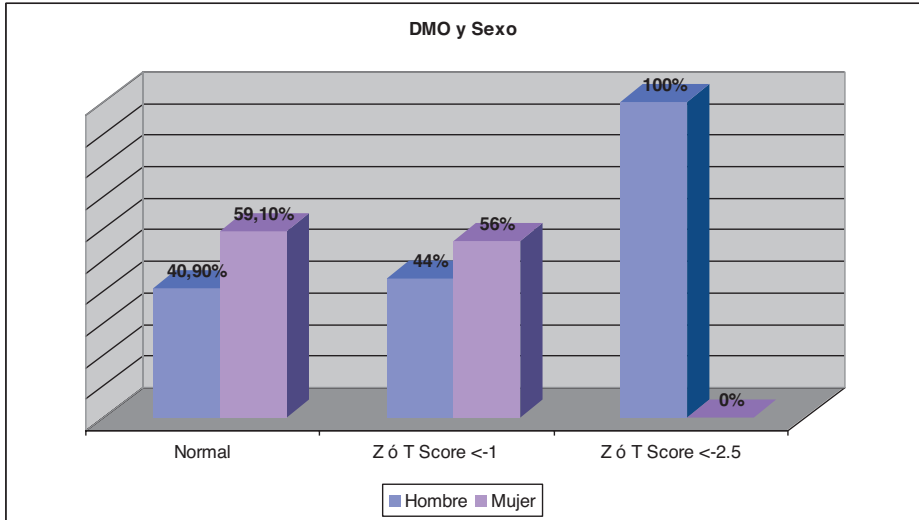


Figura 3.8: Gráfico de barras que representa los resultados densitométricos en relación al sexo. Se aprecia cómo los 3 pacientes con resultados densitométricos Z ó T Score <-2.5DE son varones.

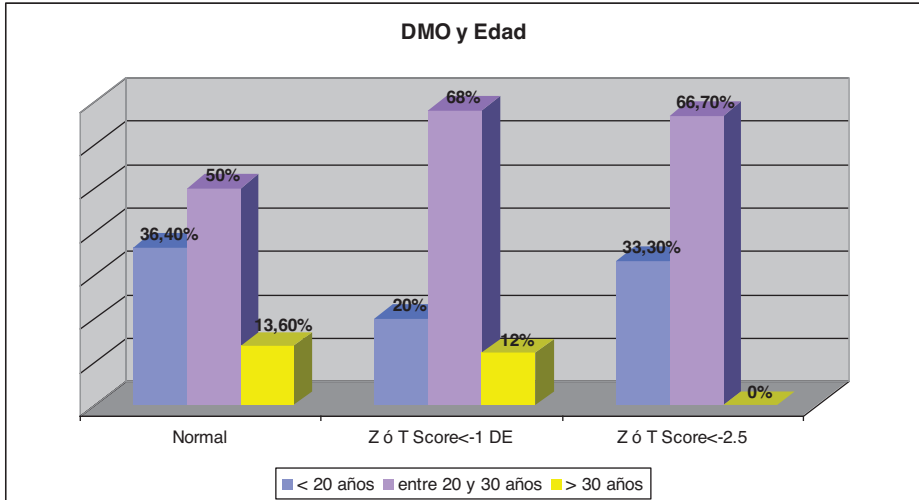


Figura 3.9: Distribución de DMO normal y anormalmete baja en 3 grupos de edad.

La mayoría de pacientes estudiados se encontraban en el grupo etario 20-30 años y, aunque el grupo >30 años sólo lo componen 6 pacientes, no existen diferencias relevantes en la DMO en función de la edad en los pacientes adultos con FQ.

En la presente cohorte se confirmó la correlación estadísticamente significativa de las siguientes variables con la densidad mineral ósea de la columna lumbar: V'O2max% (r=0.44, p=0.002, Ver figura 3.7), IMC (r=0.38, p=0.007), promedio de pasos al día (r=0.29, p=0.043), actividad física >4.8METS y >3METS (r=0.29, p=0.04). La DMO de columna lumbar de los sujetos no se asoció significativamente con ninguna de las siguientes variables y que supuestamente también afectan a la conformación ósea: 25OH Vitamina D (p=0.22), Vitamina K (p=0.24) y test de los 6 minutos (p=0.056).

Para predecir la DMO de cadera total se realizó un análisis de regresión múltiple incluyendo el sexo, V'O2max y el índice de masa corporal (pasos previos explicados en tabla 3.3). La ecuación **E[DMO cadera total] = 0.330 + [0.004 x V'O2max(% del teórico)] + [0.02 x IMC] - [0.125 x Sexo (Hombre=0, Mujer =1)]** queda definida como modelo definitivo de predicción de la DMO de cadera, mientras que el resto de variables que parecen modificar la masa ósea quedaron excluidas (edad, mutaciones, consumo de corticoides, insuficiencia pancreática, diabetes, exacerbaciones...). Por lo tanto, sólo el 60% de la variabilidad de la DMO de cadera es explicada ($R^2=0.6$, $p<0.00001$, D-W=1.73) por el V'O2max ($R^2=0.24$, $p<0.00001$), el índice de masa corporal (IMC) ($R^2=0.34$, $p<0.00001$) y sexo ($R^2=0.2$, $p<0.00001$).

| Variable dependiente | Variabes independientes | R ² | β | "p" |
|--|-------------------------------------|----------------|---------|-------|
| DMO Cadera Total (gr/cm ²) | IMC(kg/m ²) | 0.34 | 0.584 | <0.05 |
| | V _O 2max (% del teórico) | 0.24 | 0.492 | <0.05 |
| | Sexo(0=hombre 1=Mujer) | 0.2 | 0.451 | <0.05 |
| | Edad (años) | 0.003 | -0.058 | 0.68 |
| | IMC+V _O 2max+Sexo | 0.6 | | <0.05 |

Tabla 3.3: Análisis de regresión lineal. Las variables que se incluyen en el modelo como independientes son V_O2max, IMC y sexo. La edad fue excluida del modelo predictor de la DMO de cadera.

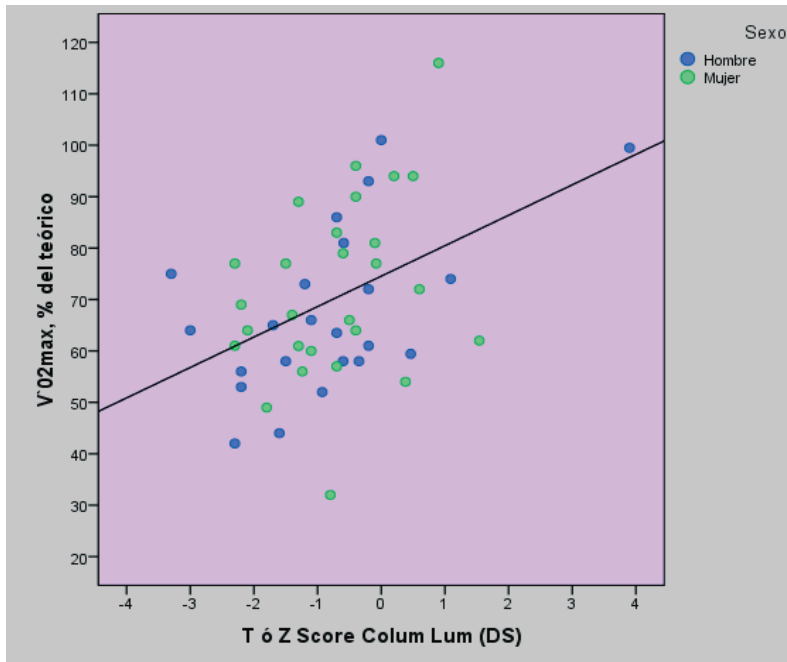


Figura 3.7: Diagrama de dispersión de puntos que representa la relación entre el porcentaje del consumo máximo de oxígeno respecto a los valores teóricos (V_O2max%) y Z ó T Score (DE DMO columna lumbar respecto a los valores normales según edad y sexo, en cada caso). $r=0.44$, $p=0.002$.

Ni la cifosis ni las fracturas vertebrales se asociaron estadísticamente con la DMO de columna lumbar ni de cadera. No hubo diferencias en la prevalencia de fracturas ($p=0,5$) y cifosis ($p=0,25$) entre los pacientes con DMO normal y los que presentaron DMO baja (Z score <-1 DE).

| Tabla 3.4 Densidad mineral ósea en los grupos de pacientes con FQ con diferente afectación pulmonar. | | | | |
|--|--|--|--|--------------|
| Afectación Pulmonar | Severa (n=17) <40% FEV1 | Moderada (n=9) 40-60% FEV1 | Leve (n=25) >60% FEV1 | Valor de "p" |
| | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | |
| DMO Cadera Total (g/cm ²) | 0.84(0.75,0.99)# | 1(0.79- 1.08) | 1.01(0.95,1.11)# | <0.001# |
| DMO cuello femoral (g/cm ²) | 0.71(0.63,0.79)# | 0.8(0.74, 0.94) | 0.84(0.79,0.95)# | <0.001# |
| Z Score ColumnaLumbar | -1.3(-2, -0.5)# | -1.2(-2.15,-0.4) | -0.4(-1,-0.02)# | 0.041# |
| Z Score Cadera Total | -0,8(-1.5,0.02)# | -0,1(-1,2- 0,65) | 0,52(-0.2, 1.25)# | <0.001# |
| Z Score Cuerpo completo | -0,1(-0,75,0,7)# | 0,7(-0,65- 1) | 0,8(-0.3, 1.7)# | 0.027# |
| IMC (Kg/m ²) | 18.7(18.2,20.6)# | 20.8(18.6,22.8) | 21.1(19.8- 22.4)# | 0.004# |
| Albúmina(mg/dl) | 3911(3577,4070) # | 4197(3766,4197) | 4446(4151,4592)# | 0.001# |
| Tabla 3.4: #: comparación entre grupos de afectación pulmonar severa y leve. | | | | |

| Tabla 3.5 | Correlaciones entre parámetros funcionales y estructurales en adultos con FQ | | | | | |
|------------------------|--|----------|------------|---------|-----------|------------|
| | C. Lumbar | Cadera T | Cuello fem | Cifosis | Fract. V. | Escoliosis |
| FEV1 % | 0.34* | 0.26* | 0.39** | -0.32* | -0.28* | 0.3 |
| CVF % | 0.32* | 0.2 | 0.37** | -0.27 | -0.3* | 0.35 |
| T6m | 0.12 | 0.29* | 0.33* | -0.26 | 0.04 | 0.06 |
| V'O ₂ max % | 0.39** | 0.38** | 0.59*** | -0.23 | -0.13 | 0.12 |
| AF >4,8 METS | 0.29* | 0.44** | 0.65*** | 0.27 | 0.24 | 0.2 |
| AF >3 METS | 0.26 | 0.33* | 0.43** | -0.04 | 0.2 | 0.18 |
| Pasos/día | 0.29* | 0.31* | 0.32* | -0.13 | 0.02 | 0.15 |
| VD/VT % | -0.25 | -0.17 | -0.26 | 0.36* | 0.14 | -0.23 |

Tabla 3.5: FEV1: Volumen espirado en el primer segundo; CVF: Capacidad vital forzada; T6m: Test de marcha de los 6 minutos en valores absolutos, metros; V'O₂max: consumo máximo de oxígeno; AF > 4,8 METS: Promedio de minutos al día de actividad física moderada; AF >3METS: Promedio de minutos al día de actividad física a leve intensidad. Pasos/día: Promedio de pasos al día; VD/VT: ventilación al espacio muerto; C. Lumbar, Cadera T, Cuello fem: T o Z Scores (DMO) de columna lumbar, cadera total y cuello femoral; Cifosis en grados Cobb; Frac V: Fractura vertebral en grados de Genant; Escol: Escoliosis en grados Cobb; *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001. r: Coeficiente de correlación.

En la tabla 3.5 queda plasmado la asociación positiva entre la DMO y la actividad física, es decir, a mayor tiempo de actividad física (AF) tanto a leves como a moderados esfuerzos, mejores resultados densitométricos en la puntuación T ó Z Score.

En sentido inverso, se dan asociaciones negativas tanto de la fractura vertebral como de la cifosis cuando se calcula el coeficiente de correlación con el principal parámetro funcional respiratorio, el FEV1. Es decir, en esta cohorte de pacientes a peor función pulmonar mayor cifosis y mayor prevalencia de fractura vertebral.

IV.4.-FRACTURA VERTEBRAL Y CIFOSIS

En la presente serie de adultos con FQ un 39 % (N=50) de pacientes presentaron en el estudio radiológico de columna fracturas de al menos Grado 1 de Genant (disminución de un 20% de la altura vertebral anterior respecto de la posterior). Se objetivó una prevalencia del 46% de cifosis dorsal (mayor de 40° Cobb, Ver Figura 3.11) y un 24% de escoliosis que sobrepasan los 10 grados Cobb.

No se obtuvo asociación significativa de la DMO (de ninguna de las regiones testadas) con las fracturas vertebrales ni con la Cifosis ($p>0.05$). Sí presentó una moderada correlación positiva la prevalencia de fractura vertebral y la Cifosis como puede verse plasmado en la figura 3.10.

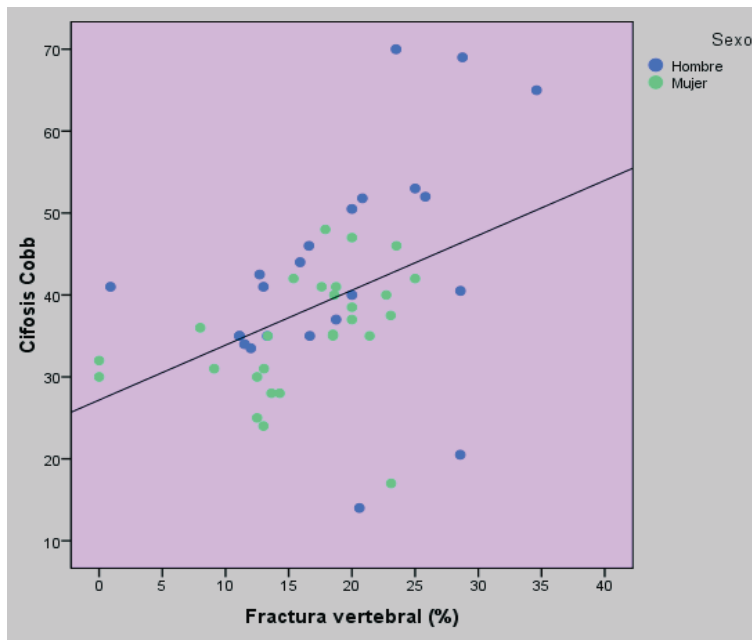


Figura 3.10: Diagrama de dispersión de puntos. La cifosis dorsal guarda asociación moderada significativa con las fracturas vertebrales en los pacientes con FQ ($r=0.43$, $p=0.002$).

Tabla 3.6: Cifosis y fracturas vertebrales en pacientes adultos con FQ según la afectación pulmonar

| Afectación Pulmonar | Severa (n=17) FEV1<40% | Moderada(n=9) FEV1<40% | Leve (n=25) FEV1<40% | Valor de "p" |
|---------------------|--|--|--|--------------|
| | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | |
| Edad(años) | 26 (21,28) | 23 (19.5, 30.5) | 23 (18.5, 27.5) | 0,4 |
| FEV1 (litros) | 1.1(0.9,1.3) # ¶ α | 1.9 (1.5,2) ¶ α | 2.8 (2.3,3.3) # α | <0.001# ¶ α |
| CVF % teóri | 51.9 (40.6,5.6)# ¶ | 64.5(62.8,7)¶ α | 95.3 (87.4,113.4) # α | <0.001# ¶ α |
| Cifosis gradosCobb | 40 (36.1,49.9)# | 40.5 (34.3,41) | 35 (28.5,42.4)# | 0,013# |
| Fractura Vert. % | 20 (18.2,23.5) # | 15.4 (11.6,20) | 13.5 (12.3,20) # | 0,002# |

Tabla 3.6: Volumen en litros espirados en el primer segundo (FEV1), capacidad vital forzada en porcentaje respecto del teórico (CVF), cifosis en grados Cobb y fractura vertebral en porcentaje de disminución de la altura vertebral media o anterior respecto de la posterior. #: Comparación entre grupo de afectación pulmonar severa y leve; ¶: Comparación entre afectación severa y moderada; α: Comparación entre afectación moderada y leve.

Como muestra la tabla 3.6, los pacientes con mayor afectación pulmonar que, a su vez presentaron niveles bajos de actividad física y menor tolerancia al esfuerzo (Ver tabla 3.2), son los que presentaron angulación raquídea cifótica por encima de los 40 grados Cobb y fractura vertebral clasificada como grado 1 de Genant.

Se observó una proporción del 43,5% (9/22) de pacientes que, sin presentar en la radiografía fractura vertebral clasificada como al menos grado 1 de Genant, exhibieron cifosis mayor de 40 grados Cobb (Ver figura 3.11)

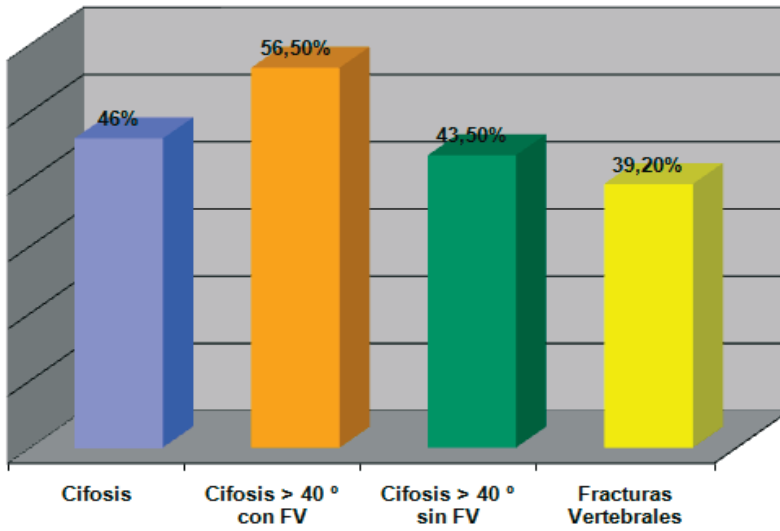


Figura 3.11: Diagrama de barras que representan la prevalencia de cifosis y fracturas vertebrales (FV) en los sujetos de la presente cohorte.

IV.5.-VITAMINAS LIPOSOLUBLES Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

Se obtuvieron niveles de 25OH VitaminaD por debajo de 75 nmol/l en 35 de los 50 pacientes estudiados (70%). Los niveles por debajo de 50 nmol/l fueron considerados como niveles muy bajos, obteniéndose en el 22 % de los pacientes (11/50). Se detectaron niveles elevados de paratohormona (PTH>40pg/ml) en 25 sujetos (50%) (Ver tabla 3.7).

| Tabla 3. 7. Vitaminas liposolubles y paratohormona en adultos con FQ (n=50) | | | |
|--|---------------------|--------------|---|
| | Rango de normalidad | Valor normal | Resultados P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) |
| 25OH D (nmol/L) | (50-250) | >75 | 67.5 (51.5, 75.8) |
| Vitamina K (mcg/L) | (0,13-1,5) | >0,29 | 0.36 (0.2, 0.6) |
| PTH (pg/ml) | (15-65) | <40 | 40.2 (29.9, 66.7) |
| 25 OH D: 25 OH Vitamina D; PTH= paratohormona. | | | |

La vitamina K también se objetivó por debajo de los niveles óptimos (<0.29mcg/l) en 20 pacientes de los 50 estudiados (40%). Dos pacientes presentaron niveles muy bajos de Vitamina K (≤ 0.13 mcg/l). (Ver Figura 3.12)

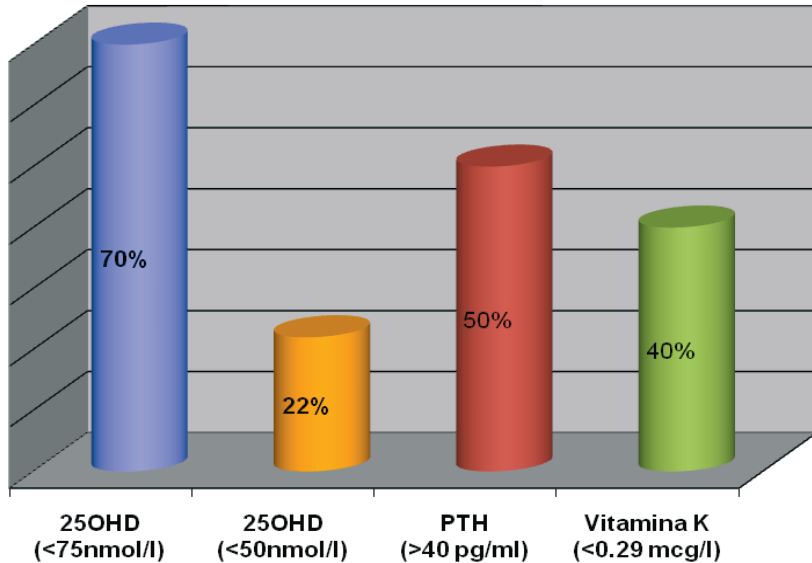


Figura 3.12: Distribución de la prevalencia de DEFICIENCIA EN VITAMINAS necesarias para la salud ósea y alteración hormonal en los sujetos de la muestra (N=50).

Se presentó una moderada correlación positiva ($r=0.44$, $p=0.001$) entre los niveles séricos de 25OH Vitamina D y Vitamina K. La 25OHD también se asoció positivamente ($r=0.4$, $p=0.004$) con el $\dot{V}O_2\text{max}$ de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. No se encontró correlación entre esta vitamina y la masa muscular de las extremidades ni con la actividad física diaria monitorizada con el Armband.

La vitamina K (cofactor de la osteocalcina, marcador de formación ósea) no se correlacionó con la DMO, ni con las fracturas vertebrales ni con la cifosis dorsal. No obstante, la 25 OHD sí se asoció positivamente con Z Score de cuerpo completo ($r=0.32$, $p=0.02$) y cuello femoral ($r=0.3$, $p=0.035$) pero no con las fracturas vertebrales ni con la cifosis.

No se encontró asociación entre las vitaminas comentadas y el grado de afectación pulmonar. Las vitaminas implicadas en la conformación ósea se analizaron en dos grupos de pacientes según la normalidad ó anormalidad de los resultados densitométricos. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. Paradójicamente el grupo con DMO baja (OP) presentó una mediana mayor de vitamina K que el grupo con DMO normal (Ver figura 3.13 y tabla 3.7)

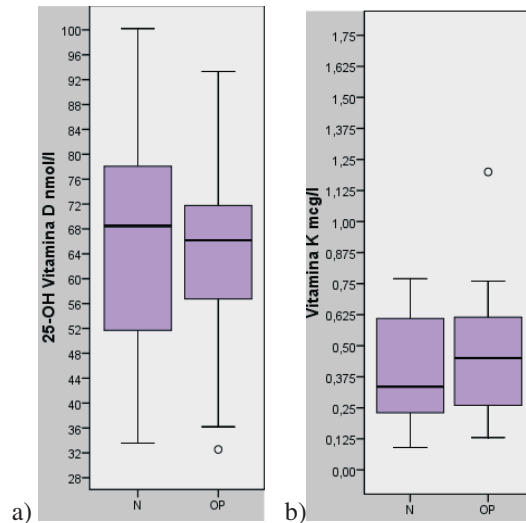


Figura 3.13: a) Diagrama de cajas y bigotes que representa la distribución de la 25OH vitamina D en los grupos con DMO normal (N= Z score $>-1DS$) y DMO baja (OP= Z score $\leq-1DS$). b) Distribución de la vitamina K en los grupos anteriormente descritos. $p>0.05$ (U de Mann Whitney).

| Tabla 3.8: Valores de las Vitaminas K y D según los resultados densitométricos | | | |
|---|--|--|-------------------------|
| | Normal (\geq-1DS) | Z ó T Score \leq-1DS | Valor de "p" |
| 25OHD (nmol/l) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) 68.5 (51.5,79.9) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) 66.2 (54.3,72.2) | 0.42 |
| Vitamina K (mcg/l) | 0.36 (0.23,0.61) | 0.45 (0.25,0.62) | 0.45 |

Tabla 3.8: No hay diferencias estadísticamente significativas. P>0.05, U de Man-Whitney

Al analizar la distribución de las vitaminas D y K entre los pacientes con cifosis dorsal marcada (>40° Cobb) tampoco arrojó datos estadísticos para detectar diferencias entre los pacientes con cifosis marcada y los que presentaron angulación raquídea <40°. (Ver figura 3.14 y tabla 3.8).

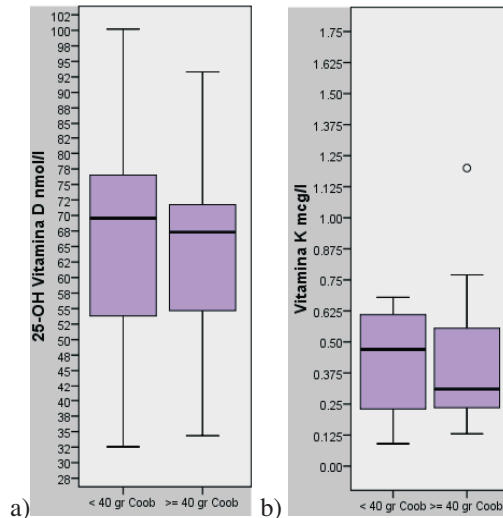


Figura 3.14: a) Diagrama de cajas y bigotes. Niveles de 25OH vitamina D y cifosis dorsal. b) Vitamina K y cifosis dorsal (según grados Cobb).

| Tabla 3.9: Valores de las Vitaminas K y D según la cifosis. | | | |
|--|--|--|------------------|
| Cifosis dorsal | <40° Cobb | ≥40° Cobb | Valor “p” |
| | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅) | |
| 25OHD (nmol/l) | 69.5 (53.3,76.9) | 67.3 (50.1,72.2) | 0.48 |
| Vitamina K (mcg/l) | 0.47 (0.22,0.61) | 0.31 (0.23,0.61) | 0.65 |
| No hay diferencias estadísticamente significativas. P>0.05, U de Man-Whitney | | | |

Los marcadores de remodelado óseo presentaron diferencias ostensibles respecto a los valores de referencia de la población adulta no postmenopáusicas. Los marcadores de formación ósea, PINP y PICP, experimentaron aumentos del orden del 45-71% respectivamente, respecto a los valores normales (Ver tabla 3.10).

| Tabla 3.10: Marcadores de remodelado óseo en adultos con FQ (n=50) | | | |
|---|----------------------------|---------------------|----------------------|
| Biomarcador | Rango de normalidad | Valor normal | Resultados |
| PINP (ng/ml) | (16-53) | 30,84+/-9,75 | 45 (32.9, 76.1) |
| PICP (ng/ml) | (72-175) | 107,3+/-25,6 | 183+/-79.9 |
| FAO (U/L) | (6,7-25) | 13,59 | 31.1+/-14.9 |
| β-CrossLaps (pg/ml) | (<300) | 145 | 253.9(175.5, 409.1) |
| Catepsina K (pmol/L) | (6-10) | 8,7 | 17.9(3.5, 71.5) |
| Tabla 3.10. Los resultados son representados por la mediana (p25, p75). El péptido carboxiterminal del pro-colágeno 1(PICP) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) son representados con la media+/-SD. | | | |

Los marcadores de resorción ósea β-CrossLaps y catepsina K, también registraron ascensos entre un 75% y un 103% respectivamente, respecto a los valores de referencia

(Catepsina K es el marcador de resorción más específico del hueso). La fosfatasa alcalina ósea también se mostró elevada.

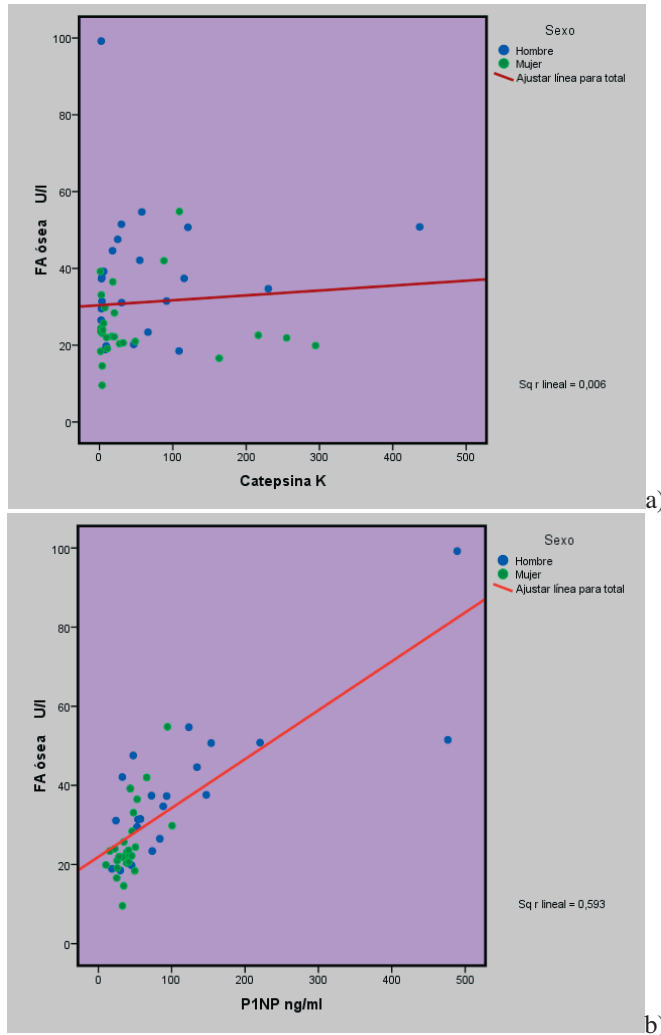


Figura 3.15: a) Diagrama dispersión de puntos que representa la relación entre la fosfatasa alcalina ósea (FA ósea) como marcador de formación ósea y la Catepsina K como marcador específico de resorción ósea. No se observa relación ($p > 0.05$). b) Relación existente entre los dos marcadores la FA ósea y el propéptido aminoterminal del porcolágeno 1 (P1NP) ($R^2=0.8$, $p < 0.05$)

Entre los marcadores de formación ósea se observaron correlaciones positivas estadísticamente significativas, pero no se contempló asociación entre los marcadores de formación ósea y la catepsina K (el más específico de los marcadores de resorción) (Ver figura 3.15a).

La tolerancia al ejercicio expresada por el $\dot{V}O_2\text{max}$ (l/min) se asoció con los niveles de FAO ($r=0.3$, $p=0.036$) y el promedio de minutos diarios dedicados a actividad física vigorosa ($AF>7.2$ METS) guardó una débil relación con el marcador de formación PICP ($r=0.31$, $p=0.04$) (Ver tabla 3.10). No hubo correlaciones significativas entre las fracturas vertebrales y/o cifosis y los marcadores de remodelado óseo. No obstante, algunos resultados densitométricos sí mostraron asociación. El P1NP mostró una débil correlación negativa significativa con la DMO de columna lumbar y de cuerpo completo ($r=-0.28$, $p=0.049$ y $r=-0.36$, $p=0.011$, respectivamente). Por otro lado, el marcador de resorción ósea β -CrossLaps mostró una débil asociación positiva con Z Score de cadera total ($r=0.29$, $p=0.036$).

| Tabla 3.9: Marcadores de remodelado óseo en adultos con FQ (n=50) | | | |
|--|----------------------------|---------------------|----------------------|
| Biomarcador | Rango de normalidad | Valor normal | Resultados |
| P1NP (ng/ml) | (16-53) | 30,84+/-9,75 | 45 (32.9, 76.1) |
| PICP (ng/ml) | (72-175) | 107,3+/-25,6 | 183+/-79.9 |
| FAO (U/L) | (6,7-25) | 13,59 | 31.1+/-14.9 |
| β-CrossLaps (pg/ml) | (<300) | 145 | 253.9(175.5, 409.1) |
| Catepsina K (pmol/L) | (6-10) | 8,7 | 17.9(3.5, 71.5) |

Tabla 3.9: Los resultados son representados por la mediana (p25, p75). El propéptido carboxiterminal del pro-colágeno 1(PICP) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) son representados con la media+/-SD.

| Tabla 3.10: Correlaciones entre los marcadores de remodelado óseo y variables funcionales o estructurales en los pacientes adultos con FQ (n=50) | | | | |
|---|---------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| MRO | Biomarcador | Correlaciones | Valor “r” | Valor “p” |
| FORMACIÓN ÓSEA | PINP | % Grasa corporal | -0.35 | 0.014 |
| | | DMO Columna Lumbar | 0.28 | 0.049 |
| | | DMO Cuerpo completo | 0.36 | 0.011 |
| | | Fractura Vertebral | -0.2 | 0.15 |
| | PICP | AF>7,2 METS | 0.31 | 0.029 |
| | | Z score (DMO) Cadera T. | 0.29 | 0.04 |
| ÓSEA | FAO | % Grasa corporal | -0.37 | 0.007 |
| | | VE(Ventilación/min) | 0.29 | 0.041 |
| | | V`02max | 0.3 | 0.036 |
| RESORCIÓN ÓSEA | <i>β-CrossLaps</i> | Z Score Cadera Total | -0.29 | 0.036 |

Tabla 3.10: El valor de “r” muestra la fuerza de asociación según el coeficiente de correlación. Marcadores de remodelado óseo (MRO) de formación: PINP= propéptido amino-terminal del pro-colágeno I; PICP= propéptido carboxi-terminal del pro-colágeno I; FAO=fosfatasa alcalina ósea. MRO de resorción: *β-CrossLaps*: productos degradación del Colágeno I.

DISCUSIÓN

V.- DISCUSIÓN

No se ha encontrado ningún trabajo que analice el nivel de actividad física (AF) en tiempo real y su posible relación con el hueso en la FQ. Sobre la presente cohorte de 50 pacientes se comprobó que al monitorizar la AF diaria, los pacientes más activos presentaron mayor masa ósea así como un aumento de los marcadores séricos de formación ósea. Los resultados del test cardiopulmonar de esfuerzo y del test de marcha de los 6 minutos ratificaron estos resultados.

En la cohorte presentada se apreció que las fracturas vertebrales (39 % de los pacientes) se asociaron significativamente con la cifosis dorsal (46% de los sujetos) y, que ambas alteraciones del raquis, se presentaron más acusadamente cuanto mayor fue la afectación pulmonar de los pacientes. No se constató relación significativa entre la densidad mineral ósea con la prevalencia de fracturas ni con la cifosis.

Previamente, otros autores relacionaron el nivel de actividad física con la DMO mediante el uso de cuestionarios, observándose una asociación positiva^{61,66,120}. No obstante, ninguno de estos estudios cuantificó la actividad física fuera del ambiente artificial de un laboratorio de esfuerzo o libre de cuestionarios.

La tolerancia al ejercicio representada por el consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_{2max}$) conjuntamente con el índice de masa corporal (IMC) y el sexo son los mejores predictores de la densidad mineral ósea en los pacientes con FQ. Este modelo de predicción (presentado del apartado IV.3) coincide con las conclusiones de Frangolias *et al* (2003), único investigador que ha demostrado esta ecuación previa a la realización de este estudio¹²¹. El trabajo de este autor, “*Rol del ejercicio físico y el estado nutricional sobre la DMO en fibrosis quística*”, sólo estima la tolerancia al ejercicio sin

contabilizar la actividad diaria ni la duración real del tiempo e intensidad dedicada a la realización de programas de ejercicio que, como se ha constado recientemente en un metaanálisis, tiene especial interés en la preservación de la DMO en mujeres postmenopáusicas¹²². Nuestro trabajo ha ratificado la correlación entre el tiempo diario empleado en la realización de actividad física a intensidad leve, moderada y vigorosa con el consumo máximo de O₂ en la prueba de esfuerzo ($r_1=0.4$, $r_2=0.38$ y $r_3=0.42$; $p<0.05$, respectivamente) así como la correlación entre el promedio de pasos diarios y la DMO (Ver tabla 3.4).

Recientemente, Troosters *et al* (2009) utilizó el Armband de Bodymedia para analizar la relación entre la debilidad muscular y el déficit de actividad física en los adultos con FQ³⁴. En el presente trabajo se ha utilizado este dispositivo para examinar cómo afecta a la mineralización del hueso, el tiempo y la intensidad de actividad física diaria. El promedio diario de minutos acumulado de actividad a intensidad moderada (>4.8METS, montar en bici, caminar rápido...) y el número de pasos diarios en la presente serie de sujetos es discretamente menor que la de Troosters (11,6 vs 14,8 minutos/día y 8472 vs 9398 pasos /día, respectivamente). No obstante, la actividad a intensidad leve (>3METs, caminar tranquilamente, hacer las actividades del hogar...) fue mayor en la presente cohorte (153,4 vs ≈140 minutos/día).

Existe correlación significativa entre el total de minutos diarios de ejercicio a intensidad leve y los resultados de la densitometría ósea tanto en cadera total como cuello femoral (Ver tabla 3.4). Pero la correlación entre masa ósea y tiempo de ejercicio fue más fuerte cuando la actividad se realizó a una intensidad más alta. De hecho sólo la actividad vigorosa guardó relación con los marcadores de formación de hueso. La edad de los pacientes de la presente serie no repercutió significativamente en la DMO, pero sí

se mostraron diferencias en la masa ósea según la tolerancia al ejercicio medida por el consumo máximo de O₂ en la prueba de esfuerzo. El promedio de pasos registrados con el monitor portátil metabólico y el test de los 6 minutos no exhibieron diferencias estadísticas pero, probablemente, con mayor tamaño de la muestra se hubieran detectado diferencias estadísticas en la DMO entre los más activos y los más sedentarios (Ver figura 3.6).

Los resultados de la densidad mineral ósea de la presente cohorte coinciden con los datos reportados por otros autores^{58,61,120}. La mayoría de ellos ha utilizado el mismo criterio de cuantificación propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir osteopenia en la población general (T Score entre -1 y -2,5DE de la media de la DMO para adultos jóvenes sanos del mismo sexo) y osteoporosis (<-2,5DE)¹²³. En el presente trabajo aunque se utilizan estos mismos criterios se ha evitado la nominación de osteoporosis y de osteopenia por dos razones. Una, porque estos términos fueron acuñados para el T Score y, por lo tanto, en menores de 18 años sólo se puede aplicar el Z Score (DMO del paciente respecto a la DMO media de la población sana de la misma edad y sexo). Otro motivo es el mencionado en las recomendaciones de *The Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committé* donde se apunta que al no estar aclarada con exactitud la fisiopatología de la debilidad ósea en estos pacientes es preferible no calificar a estos enfermos de osteoporóticos².

Uno de los estudios mejor diseñados objetivó un 36% de pacientes con Z Score (DMO) entre -1 y -2.5DE y un 9% con Z Score (DMO) inferior a -2.5DE¹²⁴. La proporción de pacientes con T o Z Score (DMO) entre -1 y -2.5DE del presente trabajo fue discretamente mayor al estudio mencionado (44% vs 36%) y se obtuvo menor porcentaje de sujetos con T o Z Score menor de -2.5DE (6% vs 9%). Se calculó la

masa ósea de la cadera total y del cuerpo completo, además del cuello femoral y columna lumbar (únicas exploraciones densitométricas del trabajo de Stephenson *et al*(2006)¹²⁴) completándose un cribado más completo para detectar DMO baja. Como se puede comprobar en la literatura no existen trabajos que presenten resultados de la relación entre el ejercicio en tiempo real y la masa ósea o los marcadores séricos de remodelado óseo.

Por otro lado, y, como anticipara esta misma investigadora que se acaba de mencionar, la densitometría (DEXA) puede no ser el mejor método para los pacientes con fracturas en fibrosis quística. De hecho, ningún autor ha corroborado la relación entre fracturas vertebrales y la baja DMO (en el presente estudio tampoco se contempla). En el trabajo de esta autora se puede apreciar que, paradójicamente, los pacientes con fracturas ofrecieron una masa ósea más elevada (incluso en la cadera). Estos hallazgos pueden advertir que la DEXA, la técnica recomendada para la FQ², sólo es un método de cribado y seguimiento, pero que al igual que en la población general, tiene importantes limitaciones. A ello se añade que no tenemos a nuestra disposición en la actualidad en la práctica clínica habitual las técnicas para apreciar la **calidad** objetiva del hueso de los pacientes en riesgo.

La prevalencia de fracturas vertebrales en la presente serie fue ostensiblemente mayor (39 vs 7%) a la cohorte estudiada por el grupo de Stephenson¹²⁴. La explicación que se da a este hecho se basa en el método de medición de la deformidad vertebral utilizado por esta autora (disminución de altura vertebral de al menos el 25%). En el presente estudio se utilizó el método de Genant (disminución de altura de al menos 20%). Este método fue aplicado en la mayoría de trabajos existentes al respecto, apreciándose en la literatura una prevalencia de fracturas vertebrales que oscila desde el 17% al 51% en

pacientes adultos^{55,58,97,121,122}. La mala calidad de imagen de las deformidades vertebrales en la radiografía lateral de tórax es otra explicación a esta discrepancia entre los autores. La radiografía lateral de tórax de rutina puede infravalorar las fracturas vertebrales en pacientes con FQ dado el abundante entramado vascular y bronquiectásico en los enfermos más evolucionados. Por ello, en este trabajo se prefirió entrenar al personal técnico de rayos X para la adecuada obtención de las imágenes digitalizadas. Cuando el investigador tuvo dudas de una rigurosa medición, se repitió la radiografía para una nueva valoración.

Según los resultados aportados en el presente trabajo, el grado de afectación pulmonar en la fibrosis quística guarda una estrecha relación con la prevalencia de fracturas vertebrales en esta población. Se apreciaron diferencias estadísticas entre los pacientes con afectación pulmonar severa y los afectados leves. En la literatura puede revisarse cómo la cohorte de pacientes estudiados por el grupo de Aris presenta una alta prevalencia de fracturas vertebrales (51%) en sujetos con afectación pulmonar severa⁵⁹. En el análisis radiológico de la columna de la presente serie se observa un 43% de los pacientes con cifosis mayor de 40 grados sin fractura vertebral (considerada como al menos primer grado de Genant). Por otro lado, sólo tres pacientes con fractura vertebral (deformidad de más del 20% del cuerpo vertebral) presentaron cifosis menor de 35° Cobb. Ello hace pensar que, probablemente, en muchos pacientes la deformidad puede estar supeditada a numerosos acñamientos vertebrales inferiores a grado 1 de Genant.

A la luz de estos resultados, en la FQ, la cifosis podría ser previa a la aparición de fracturas vertebrales significativas. Todo ello permite hipotetizar que podrían existir otros factores además de la fragilidad ósea, que afectan a la deformidad espinal en los

afectados con FQ. Esta hipótesis no ha sido descrita en los estudios realizados en esta patología crónica.

Un reciente estudio que analiza el patrón respiratorio de los pacientes con FQ afirma que a medida que progresa la enfermedad y la hiperinsuflación de la caja torácica, la musculatura abdominal debe incrementar su trabajo para ayudar al diafragma en la dificultosa espiración, como corresponde a los trastornos obstructivos¹²⁵. Así pues, las cadenas musculares anteriores del tronco se encontrarían sobresolicitadas respecto a las cadenas posteriores del mismo (se ha constatado en diferentes trabajos una alta prevalencia de dolor de espalda en la FQ^{126,127}). Este exceso de trabajo de la musculatura respiratoria accesoria (escalenos, esternocleidomastoideos, pectorales, serratos y abdominales) puede crear una compresión axial del muro anterior del cuerpo vertebral que, añadido a la mala calidad del hueso comentada por otros autores^{64,65}, podría producir el fracaso del cuerpo vertebral. No obstante, es necesario realizar estudios prospectivos para confirmar esta hipótesis.

Los afectados de FQ presentan niveles inadecuados tanto de 25OHvitamina D como de vitamina K (vitaminas liposolubles), dada la insuficiencia pancreática exocrina de casi el 80% de los pacientes. Estas dos vitaminas son especialmente importantes en la conformación de hueso^{62,72-74}. En el presente trabajo se detectó un 70% de pacientes con niveles subóptimos de esta 25OHD y un 22% con niveles muy bajos (<50nmol/l). Los resultados de otros investigadores presentan aún niveles más deficitarios que los de este estudio⁷⁴. La mayoría de nuestros pacientes residen en Andalucía, lo que apoya que el número de horas de sol, incluso en invierno, es más elevado que en otras poblaciones europeas de FQ. De ello puede deducirse que la absorción de vitamina D pudiera estar favorecida.

No se contemplaron diferencias estadísticas en la 25OHD entre los grupos con DMO normal y baja. Es plausible deducir de esta falta de concordancia estadística que si las determinaciones analíticas se hubieran hecho seriadas en el tiempo cabría mayor probabilidad de hallar asociación con la masa ósea porque los niveles séricos de 25OHD fluctúan con mayor rapidez que la mineralización del hueso.

En una reciente mesa redonda de un grupo de expertos en medicina basada en la evidencia acerca de los efectos beneficiosos de la vitamina D en los pacientes con osteoporosis y en su prevención de caídas, se documentó el efecto dosis-respuesta en beneficio de la incidencia de las caídas. De ello podría deducirse que esta vitamina juega un papel crucial en el mantenimiento del estado funcional del músculo esquelético. En el presente estudio de pacientes adultos con FQ se obtuvo una débil asociación positiva ($r=0.3$, $p=0.02$) entre los niveles séricos de 25OHD y el consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_{2max}$) en la prueba de esfuerzo máximo.

La unión de los iones de calcio a la molécula de hidroxiapatita en el hueso se hace gracias a la enzima gamma-osteocalcina carboxilada. La vitamina K actúa como cofactor de esta enzima, actuando en la carboxilación de la misma. El aumento de la osteocalcina no carboxilada se debe a la deficiencia de vitamina K, observándose esta relación en un grupo de pacientes mayores con osteoporosis y con un aumento del riesgo de fractura de fémur¹²⁸. El grupo de Wilson detectó hasta un 40 % de los pacientes de su serie de sujetos con FQ con niveles subóptimos de esta vitamina a pesar del suplemento adicional⁷³. Los resultados del trabajo mencionado coinciden con los del presente estudio, observándose asimismo un 40% de pacientes con cifras de Vitamina K por debajo de 0.29 mcg/L. Este hecho contrasta con uno de los estudios mejor diseñados al respecto en el que el 70% (65/93) presentaron niveles bajos de esta vitamina¹²⁹. Esta

diferencia puede estar marcada por la edad de los pacientes ya que esta última serie comentada corresponde a niños con FQ, no adultos. Otra serie larga canadiense sobre infantes también mostró resultados similares (82% de los pacientes con niveles subóptimos de vitamina K)⁷⁴.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina K y la densidad mineral ósea. Tampoco entre esta vitamina y las fracturas vertebrales. Al igual que ocurre con los biomarcadores de remodelado óseo, estos parámetros bioquímicos reflejan actividad funcional. Y por ello, un error común en la búsqueda de significación clínica de estos parámetros bioquímicos, es el intento de observar la repercusión coetánea de los mismos sobre la estructura del esqueleto.

Serían interesantes nuevos trabajos donde se cuantificaran también los niveles de osteocalcina no carboxilada. Ésta se ha relacionado con una alteración de la calidad ósea y con la masa ósea en mujeres postmenopáusicas¹³⁰. Todavía no existe ningún estudio que haya medido esta enzima en la FQ, posiblemente porque el kit para su cuantificación no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios.

Aunque no se detectó asociación entre los niveles séricos de Vitamina K y los marcadores de remodelado óseo en los pacientes adultos con FQ, un reciente estudio demostró que tras un año de suplemento de 10mg de forma oral a la semana modifica los marcadores de remodelado óseo (MRO) a favor de la formación ósea en niños con FQ¹³¹. Sería interesante comprobar este hecho también en adultos teniendo en cuenta que el índice osteoformativo óseo es menor que en los infantes.

En condiciones normales, los procesos de formación y resorción ósea ocurren de forma sincronizada en determinadas localizaciones esqueléticas, llamadas unidades de

remodelado óseo, que son reguladas por factores hormonales y locales. El impacto del remodelado óseo en el hueso está determinado por el índice de remodelado (número total de unidades activas en el esqueleto) y por el balance de remodelado, que depende de la cantidad relativa de hueso formado y reabsorbido en cada unidad⁹³. Los resultados del presente estudio ven alterado este balance de remodelado que se acaba de mencionar. Se detectó un aumento del orden del 103% en los niveles séricos de Catepsina K (proteasa más abundante y específica del osteoclasto¹³²) respecto al valor medio normal. El aumento de este marcador de resorción ósea contrasta con el aumento del P1NP (el marcador más sensible y específico de formación ósea de los registrados), que sólo sufrió un incremento del orden del 45% respecto a su valor medio normal. Este desequilibrio en favor de la resorción en el remodelado óseo también fue corroborado por el grupo de Aris quienes posteriormente vincularon este hecho al aumento de citoquinas inflamatorias secundarias a la infección respiratoria crónica⁷¹. Aunque en el presente trabajo no se han encontrado diferencias en los marcadores en favor de la resorción del hueso en el grupo colonizado por *Pseudomona aeruginosa* y/o *Staphilococo aureus*, Haworth *et al* (2002) demostraron a lo largo de un año la pérdida de la masa ósea en relación con las citoquinas inflamatorias y marcadores de resorción ósea⁶⁷.

Los marcadores de remodelado óseo (MRO) guardaron relación con la DMO en la presente serie de adultos con FQ. Se observó una correlación negativa entre el P1NP (marcador de formación) y la DMO de columna lumbar y cuerpo completo. El β -CrossLaps (marcador de resorción) y el Z score (DMO) de cadera total presentaron un asociación positiva significativa. No obstante, el grupo de Street no encontró relación

entre los marcadores de remodelado óseo y la DMO aunque su serie constaba de tan solo 17 pacientes¹³³.

La ingravidez o la inmovilización prolongada establecen un aumento acelerado de la reabsorción ósea con un incremento de los marcadores del orden del 40-50%¹³⁴. Esta teoría invita a pensar que el ejercicio físico podría repercutir positivamente en los sujetos con un balance de formación ósea negativo. En la presente serie de afectados de FQ se observó que el promedio de minutos diarios empleados en actividad física vigorosa (>7.2METS) cuantificada mediante el monitor portátil metabólico se correlacionó significativamente con el marcador sérico de formación de hueso PICP ($r=0.31$, $p=0.029$). El marcador de formación ósea FAO advirtió asociación débilmente positiva pero significativa con el $\dot{V}O_2\text{max}$ ($r=0.3$, $p=0.036$). Estos datos corroboran que el ejercicio físico podría estar relacionado con este índice de remodelación del hueso en favor de la formación ósea en los pacientes con FQ, hecho que no había sido objetivado hasta el momento.

Al igual que no se vislumbró asociación alguna entre la DMO y las fracturas vertebrales, tampoco se obtuvieron asociaciones entre los marcadores de remodelado óseo y dichas fracturas. No hubo diferencias significativas en los biomarcadores entre el grupo con fractura vertebral y el grupo no fracturado según la clasificación Genant. Las deformidades vertebrales detectadas en las radiografías de este estudio transversal no guardan relación temporal con la obtención de los biomarcadores de remodelado óseo. Y, aunque las fracturas esqueléticas pueden aumentar la concentración de los marcadores durante varios meses¹³⁵, el papel independiente de los marcadores de remodelado óseo en la predicción de fracturas es limitado. Ningún autor ha constatado relación entre los MRO y fracturas en FQ.

En general, los marcadores de remodelado deben ser valorados con mesura en esta patología multisistémica a sabiendas de la fibrogénesis de diversos órganos diana que da nombre a esta enfermedad. Además no se debe olvidar que, aunque no es frecuente, el hígado puede estar afectado en la FQ. El índice de masa corporal, el consumo de corticoides, el estilo de vida y la dieta entre otros diversos factores que pueden modificar los valores séricos de los biomarcadores óseos. Por ello y, aunque no ha sido revisado en ningún trabajo, sería recomendable disponer de valores de normalidad propios (de cada individuo) para los marcadores, ya que permitiría interpretar los resultados de forma más adecuada.

Las limitaciones de nuestro estudio son varias. El diseño transversal del estudio no permite observar objetivamente la incidencia de fracturas en los pacientes con DMO baja. Al tratarse de una enfermedad multisistémica se presta a grandes variaciones en la función pulmonar. Aunque no se admitió la recogida de datos en los pacientes con tratamiento antibiótico intravenoso la monitorización de la actividad física y el recuento de pasos podrían estar subestimado en caso de que el paciente presente una discreta exacerbación pulmonar no reconocida en el transcurso de los 5 días de monitorización de actividad. Así como también puede haber sido sobreestimado, habida cuenta el afán de superación que mostraron muchos de los afectados de nuestra cohorte (sesgo de atención).

En este estudio no se incluyeron controles sanos jóvenes debido a la baja disponibilidad de éstos para realizar radiografías y estudio densitométrico. Por otro lado, se ha demostrado en algunos estudios que la conformación de la cantidad y calidad ósea se adquiere fundamentalmente durante la corta infancia⁷⁶. En esta fase de crecimiento el ejercicio cíclico y de impacto osteoarticular cobra especial relevancia para obtener un

pico de masa ósea óptimo en la edad adulta joven. Se ha monitorizado la actividad en adolescentes y adultos (>16 años), cuando posiblemente el impacto del ejercicio no es tan efectivo sobre el pico de masa ósea. Además se ha obtenido un registro de 5 días para detectar al “deportista de fin de semana”, pero no es un análisis prospectivo de la influencia del deporte en el hueso.

Se aconsejan las siguientes recomendaciones en aras de trasladar la observación científica a la práctica clínica habitual, al entorno y a los propios sujetos afectados de esa enfermedad:

- Realizar ejercicio físico desde la corta infancia, ya que se considera muy importante para la salud ósea de los pacientes afectados de Fibrosis Quística. Los ejercicios de saltos, acíclicos y que sean bien tolerados por los sujetos en los estadios leves y moderados de la enfermedad son una excelente opción. Conforme avanza la enfermedad la prescripción de actividad física debe ser más individualizada, pero en general, los ejercicios de fuerza muscular con componentes de resistencia se contemplan como los más adecuados en esta patología. Los deportes de equipo que integren la ejercitación de las cualidades físicas recomendadas y, además, provoquen adherencia en los pacientes son adicionalmente válidos.
- Controlar la masa ósea de los pacientes mediante DEXA en combinación con las determinaciones seriadas de marcadores de remodelado óseo (principalmente P1NP y catepsina K) teniendo especial atención a los pacientes con FEV1<60% de su teórico, con bajo índice de masa corporal y que no tengan práctica de ejercicio regular.

- Tener previsto en la lectura de la radiografía rutinaria de tórax la posibilidad de analizar digitalmente los cuerpos vertebrales de la columna dorsal para descartar fracturas vertebrales mayores a grado 1° de Genant (disminución mínima de la altura del cuerpo vertebral del 20%).
- Plantear conjuntamente con los fisioterapeutas respiratorios el estiramiento de las cadenas musculares de la parte anterior del tronco. El acondicionamiento miofascial de estos músculos accesorios de la respiración podrían tener efectos positivos sobre la dinámica ventilatoria y sobre la disposición esquelética de la columna dorsal a medida que progresa la enfermedad.
- Controlar periódicamente a los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina los niveles tanto de vitamina K como de vitamina D. Ésta última, además de su reconocido papel sobre la salud del hueso, está muy en boga actualmente por su relación con la función de la musculatura esquelética.
- Estimular todo tipo de proyectos de investigación en los que se analice el reconocido papel del estado nutricional sobre la salud ósea y la tolerancia al ejercicio en estos pacientes.

RESUMEN

VI.- RESUMEN

Objetivos: Observar la relación entre la actividad física diaria y la masa ósea de los pacientes con FQ. Analizar la fractura vertebral y la cifosis en este grupo de sujetos.

Material y Métodos: Se realizó un estudio analítico prospectivo transversal en 50 pacientes mayores de 16 años afectados de FQ. Se cuantificó y monitorizó la actividad física diaria mediante un monitor metabólico. Se corroboró la tolerancia al ejercicio físico mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y el test de los 6 minutos. La DEXA se empleó para obtener la masa ósea de la columna lumbar, cadera y cuerpo completo. El método de Genant y Cobb se utilizó para analizar las fracturas vertebrales y la cifosis, respectivamente. Se analizaron los niveles séricos de los marcadores de remodelado óseo y vitaminas liposolubles.

Resultados: el tiempo de actividad física tanto a intensidad leve (>3 unidades de equivalentes metabólicos-METS-) como moderada (>4.8METs) se correlacionó positivamente con la DMO de columna lumbar ($r=0.26$, $p=0.066$ y $r=0.29$, $p=0.04$, respectivamente), cuello femoral ($r=0.43$, $p=0.002$ y $r=0.65$, $p<0.00001$, respectivamente) y cadera total ($r=0.33$; $p=0.02$ y $r=0.44$; $p=0.002$, respectivamente). El test cardiopulmonar de esfuerzo y el test de marcha de los 6 minutos corroboraron que los pacientes con mayor tolerancia al ejercicio físico presentan DMO más alta. El $\dot{V}O_2\max$, el IMC y el sexo se presentan como predictores de la DMO.

Las fracturas vertebrales (39% de los pacientes al menos grado 1° de Genant) no presentaron asociación con la DMO pero sí con la cifosis (mayor de 40° Cobb, $r=0.42$, $p=0.002$). Hubo diferencia significativa entre los pacientes con afectación pulmonar leve y severa en la prevalencia de fractura vertebral y cifosis ($p=0.002$ y $p=0.013$, respectivamente). Se observó un desequilibrio entre los marcadores de remodelado óseo a favor de la resorción. Los pacientes con mayor tolerancia al ejercicio y más activos mostraron niveles de marcadores de formación ósea más altos.

Conclusiones: Los pacientes más activos presentan niveles séricos de marcadores de formación de hueso y una masa ósea más elevada. Ésta no se asocia a una menor prevalencia de fracturas vertebrales ni de cifosis dorsal. Los pacientes más afectados desde el punto de vista de la función pulmonar exhiben mayor prevalencia de fractura vertebral e hipercifosis dorsal.

CONCLUSIONES

VII.- CONCLUSIONES

1. El tiempo de actividad física y la intensidad de ejecución del trabajo o ejercicio físico que desempeñan en su vida diaria los pacientes adultos con FQ están asociados a la densidad mineral ósea. El consumo máximo de oxígeno ($V'O_2\text{max}$), es decir, la tolerancia al ejercicio físico, y el índice de masa corporal (IMC) se presentan como los principales factores para predecir la DMO acompañados del sexo.
2. No se ha encontrado asociación entre la masa ósea y la presencia de fracturas vertebrales en los adultos con FQ. El hecho de que no se haya observado fractura vertebral (clasificada como primer grado de Genant) en casi la mitad de los pacientes con cifosis mayor de 40° , sugiere que esta angulación raquídea que acompaña al deterioro de la función pulmonar, pudiera ser previa a la fractura vertebral. Si esto fuera así, parece una teoría plausible que dicha angulación de la columna determine un papel importante en la etiopatogenia de dichas fracturas. Se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados y controlados para aclarar esta hipótesis.
3. Los pacientes más afectados desde el punto de vista de la función pulmonar presentan menor capacidad aeróbica. Este grupo de pacientes presentan una masa ósea más deprimida y mayor prevalencia de fractura vertebral. Asimismo, estos sujetos con una cifosis más marcada exhiben mayor ventilación al espacio muerto (peor aprovechamiento de la ventilación) en el esfuerzo máximo.

4. Existe un desequilibrio de los marcadores de remodelado óseo a favor de la resorción del hueso en los adolescentes y adultos con FQ que podría explicar la baja masa ósea de los pacientes. En esta serie de adultos con FQ, el ejercicio físico se asocia estadísticamente con el índice de remodelado del hueso en favor de la formación ósea. Son necesarios estudios prospectivos, controlados y aleatorizados para confirmar esta hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ramalle-Gomara E, Perucha M, Gonzalez MA, et al. Cystic fibrosis mortality trends in Spain among infants and young children: 1981-2004. *Eur.J.Epidemiol.* 2008;23(8):523-529.
2. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(3):1888-1896.
3. Girón RM, Sánchez Molini P, Almonacid C, et al. A study of bone mineral density in adult patients with cystic fibrosis. *Medicina Clinica* 2004;123(3):81-84.
4. Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1994;125(2):208-212.
5. Kumar N, Balachandran S, Millner PA, Littlewood JM, Conway SP, Dickson RA. Scoliosis in cystic fibrosis: Is it idiopathic? *Spine* 2004;29(18):1990-1995.
6. Klijn PHC, Oudshoorn A, Van Der Ent CK, et al. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: A randomized controlled study. *Chest* 2004;125(4):1299-1305.
7. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J. Cyst. Fibrosis* 2008;7(5):450-453.
8. Actualización terapéutica en la fibrosis quística. Dapena Fernandez FJ, Ramos Mayo C, Gómez de Terreros I. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2003; 27:129-144.
9. *Patología Molecular*. Francesc González-Sastre, Carles Gil Giró-2003; Capítulo 14:469-480.
10. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73(7):1251-1254.

11. Levy H, Kalish LA, Cannon CL, et al. Predictors of mucoid *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr.Pulmonol.* 2008;43(5):463-471.
12. White D, Stiller K, Roney F. The prevalence and severity of symptoms of incontinence in adult cystic fibrosis patients. *Physiotherapy Theory and Practice* 2000;16(1):35-42.
13. Sermet-Gaudelus I, Nove-Josserand R, et al. Recommendations for the management of bone demineralization in cystic fibrosis. *Archives de Pédiatrie* 2008;15(3):301-312.
14. Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respiratory Disease* 2005;2(3):139-149.
15. Jones AM, Helm JM. Emerging treatments in cystic fibrosis. *Drugs* 2009;69(14):1903-1910.
16. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Respiratory Medicine* 2006;100(2):191-201.
17. Thin AG, Dodd JD, Gallagher CG, et al. Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis. *Respir.Med.* 2004;98(11):1063-1070.
18. Keochkerian D, Chlif M, Delanaud S, et al. Breathing pattern adopted by children with cystic fibrosis with mild to moderate pulmonary impairment during exercise. *Respiration* 2008;75(2):170-177.
19. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, et al. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2002;20(1):134-142.
20. Falk B, Nini A, Zigel L, et al. Effect of low altitude at the dead sea on exercise capacity and cardiopulmonary response to exercise in cystic fibrosis patients with moderate to severe lung disease. *Pediatric Pulmonology* 2006;41(3):234-241.

21. Sahlberg M, Svantesson U, Magnusson Thomas E, et al. Muscular strength after different types of training in physically active patients with cystic fibrosis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 2008;18(6):756-764.
22. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004;126(2):405-411.
23. Zanchet RC, Chagas AMA, Melo JS, et al. Influence of the technique of re-educating thoracic and abdominal muscles on respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006;32(2):123-129.
24. Mely L, Bernard C, Plantier D, et al. Neuromuscular function in patients with cystic fibrosis. *Revue des Maladies Respiratoires* 2007;24(9):1117-1123.
25. Rovedder PME, Ziegler B, Pasin LR, et al. Chronic bacterial infection and echocardiographic parameters indicative of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2008;34(7):461-467.
26. Ionescu AA, Mickleborough TD, Bolton CE, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2006;5(2):105-112.
27. Béghin L, Gottrand F, Michaud L, et al. Energetic cost of physical activity in cystic fibrosis children during *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbation. *Clinical Nutrition* 2005;24(1):88-96.
28. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, et al. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2002;33(3):194-200.
29. Barker M, Hebestreit A, Gruber W, et al. Exercise Testing and Training in German CF Centers. *Pediatric Pulmonology* 2004;37(4):351-355.

30. Schneiderman-Walker J, Wilkes DL, Strug L, et al. Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 2005;147(3):321-326.
31. Hebestreit H, Hebestreit A, Trusen A, et al. Oxygen uptake kinetics are slowed in cystic fibrosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2005;37(1):10-17.
32. Cunha MT, Rozov T, De Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2006;41(7):618-622.
33. Cox NS, Follett J, McKay KO. Modified shuttle test performance in hospitalized children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2006;5(3):165-170.
34. Troosters T, Langer D, Vrijnsen B, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2009;33(1):99-106.
35. Hebestreit H, Kieser S, Rüdiger S, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006;28(4):734-739.
36. Decramer M, Gosselink R. Physical activity in patients with cystic fibrosis: A new variable in the health-status equation unravelled? *Eur. Respir. J.* 2006;28(4):678-679.
37. Fournier C, Bosquet L, Leroy S, et al. Measurement of daily physical activity in patients with cystic fibrosis. *Rev. Mal. Respir.* 2005;22(1):63-69.
38. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, et al. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2002;33(3):194-200.
39. Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, et al. Evaluation of the SenseWear activity monitor during exercise in cystic fibrosis and in health. *Respir.Med.* 2009;103(10):1511-1517.

40. Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman-Walker J, et al. Reliability and validity of the Habitual Activity Estimation Scale (HAES) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2008;43(4):345-353.
41. Hebestreit A, Kersting U, Basler B, et al. Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164(3):443-446.
42. Hebestreit A, Kersting U, Hebestreit H. Hypertonic saline inhibits luminal sodium channels in respiratory epithelium. *European Journal of Applied Physiology* 2007;100(2):177-183.
43. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, et al. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Chest* 2004;126(4):1204-1214.
44. Barak A, Wexler JD, Efrati O, et al. Trampoline use as physiotherapy for cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology* 2005;39(1):70-73.
45. Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 2000;136(3):304-310.
46. Bilton D, Dodd ME, Abbot JV, et al. The benefits of exercise combined with physiotherapy in the treatment of adults with cystic fibrosis. *Respir.Med.* 1992;86(6):507-511.
47. Keith L. Moore Embriología Clínica. El sistema musculoesquelético. T.V.N. Persaud, Cap 15. 382-399, 2004.
48. Robert Bruce Salter. Trastornos y lesiones del sistema musculoesquelético. Estructura y función normales de los tejidos musculoesqueléticos. Cap 2. 15-17, 2000.
49. Rodrigo Miralles. Biomecánica de los tejidos y articulaciones del aparato locomotor. 18-25, 2005.

50. J. Nolla y J. C. Acebes Cachafeiro. Enfermedades óseas, Sociedad española de Reumatología. cap 3. Remodelado óseo. 25-31, 1997.
51. Castellani C, Malerba G, Sangalli A, et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: Association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J. Cyst. Fibrosis* 2006;5(4):229-235.
52. Norek A, Romanowska-Pietrasiak B, Bal J. Genetic markers in the pathogenesis of osteopenia and osteoporosis in cystic fibrosis. *Med Wieku Rozwoj* 2006;10(1 Pt 2):275-287.
53. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Mugaguren AE, et al. Prevalence of certain osteoporosis-determining habits among post menopausal women in the Basque Country, Spain, in 2003. *Rev. Esp. Salud Publica* 2007;81(6):647-656.
54. Flohr, F., Lutz, A., App, E.M, et al. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis(2002) *European Journal of Endocrinology* 2002;146 (4): 531-536.
55. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, et al. Longitudinal analysis of vertebral fracture and BMD in a Canadian cohort of adult cystic fibrosis patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008;9.
56. Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 1979;94(1):38-42.
57. Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, et al. Demineralization in cystic fibrosis. Detected by direct photon absorptiometry. *American Journal of Diseases of Children* 1979;133(6):632-635.
58. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. *Osteoporosis International* 2001;12(5):366-372.
59. Aris RM, Renner JB, Winders AD, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: Sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Annals of Internal Medicine* 1998;128(3):186-193.

60. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1999;27(2):80-84.
61. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54(11):961-967.
62. Morán CE, Sosa EG, Martínez SM, et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am.J.Gastroenterol.* 1997;92(5):867-871.
63. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, et al. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch.Dis.Child.* 2001;84(4):363-368.
64. Elkin SL, Vedi S, Bord S, et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166(11):1470-1474.
65. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:434-439.
66. Bhudhikanok GS, Wang M-, Marcus R, et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: A longitudinal study. *J.Pediatr.* 1998;133(1):18-27.
67. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002;57(8):719-723.
68. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, et al. Efficacy of Alendronate in Adults with Cystic Fibrosis with Low Bone Density. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;169(1):77-82.
69. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2002;35(3):246-259.

70. Ott SM, Aitken ML. Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Clin.Chest Med.* 1998;19(3):555-567.
71. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporosis Int.* 2002;13(2):151-157.
72. Lark RK, Lestet GE, Ontjes DA, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001;73(3):602-606.
73. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J.Pediatr.* 2001;138(6):851-855.
74. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008;122(5):1014-1020.
75. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes. *N.Engl.J.Med.* 1976;294(5):241-245.
76. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: A review of controlled trials. *Bone* 2007;40(1):14-27.
77. Landon C, Rosenfeld RG. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. *American Journal of Diseases of Children* 1984;138(4):388-391.
78. Johannesson M, Landgren B-, Csemiczky G, et al. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Human Reproduction* 1998;13(8):2092-2097.
79. Weltman EA, Stern RC, Doershuk CF, et al. Weight and menstrual function in patients with eating disorders and cystic fibrosis. *Pediatrics* 1990;85(3):282-287.

80. Manolagas SC, Jilka RL. Mechanisms of disease: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling - Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 1995;332(5):305-311.
81. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, et al. Osteoporosis and lung transplantation: A prospective study. *Chest* 2000;117(2):476-481.
82. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;162(3 1):941-946.
83. Denton DR, Tietjen R, Gaerlan PF. Thoracic kyphosis in cystic fibrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1981;No. 155:71-74.
84. Erkkila JC, Warwick WJ, Bradford DS. Spine deformities and cystic fibrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1978;NO.131:146-150.
85. Logvinoff M-, Fon GT, Taussig LM, Pitt MJ. Kyphosis and pulmonary function in cystic fibrosis. *Clinical Pediatrics* 1984;23(7):389-392.
86. Delgado Pecellín I. Densidad mineral Ósea y Marcadores de Remodelado Óseo en Fenilcetonúricos.(Tesis Doctoral). Sevilla: Universidad de Sevilla;2007.
87. Negri AL. Cathepsin K: A new molecular target in the treatment of increased bone resorption. *Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas* 2004;13(6):134-136.
88. Zaidi M, Troen B, Moonga BS, et al. Cathepsin K, osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001;16(10):1747-1749.
89. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 2003;32(1):83-113.

90. Garnero P, Hausherr E, Chapuy M, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996;11(10):1531-1538.
91. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: Utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Molecular Diagnosis and Therapy* 2008;12(3):157-170.
92. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Medecine Nucleaire* 2009;33(1):17-27.
93. Álvarez L., Peris P. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo .Aplicabilidad clínica. Roche Diagnostisc. Barcelona 2002.
94. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Sands D, et al. Bone formation and resorption markers in children with cystic fibrosis. *Pediatr.Pol.* 2006;81(12):913-918.
95. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Sands D, et al. Biochemical bone metabolism parameters in patients with cystic fibrosis. *Pediatr.Pol.* 2007;82(9):702-706.
96. Baroncelli GI, De Luca F, Magazzú G, et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: Evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr.Res.* 1997;41(3):397-403.
97. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004;35(3):771-776.
98. Grey AB, Ames RW, Matthews RD, et al. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1993;48(6):589-593.
99. Baroncelli GI, De Luca F, Magazzú G, et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: Evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr.Res.* 1997;41(3):397-403.

- 100.Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, et al. Calcium kinetics are altered in clinically stable girls with cystic fibrosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2004;89(7):3385-3391.
- 101.Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, et al. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172(2):212-217.
- 102.Gundberg CM. Vitamin K and bone: Past, present, and future. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009;24(6):980-982.
- 103.Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur.J.Pediatr.* 2006;165(8):540-545.
- 104.Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, et al. Update on Cystic Fibrosis-Related Bone Disease: A Special Focus on Children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009.
- 105.Leifke E, Friemert M, Heilmann M, et al. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis. *European Journal of Endocrinology* 2003;148(5):551-557.
- 106.Buntain HM, Greer RM, Wong JCH, et al. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J.Paediatr.Child Health* 2005;41(7):317-322.
- 107.Haworth CS, Selby PL, Adams JE, et al. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56(4):314-316.
- 108.Boyle MP, Lechtzin N, Watt S. Zolendronate therapy for decrease bone density in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; S28:458.

- 109.Hardin DS, Ahn C, Prestidge C, et al. Growth hormone improves bone mineral content in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2005;18(6):589-595.
- 110.Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: Results of a multicenter randomized controlled trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2006;91(12):4925-4929.
- 111.Bass SL, Eser P, Daly R. The effect of exercise and nutrition on the mechanostat. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions* 2005;5(3):239-254.
- 112.Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, et al. Exercise and bone mass in adults. *Sports Medicine* 2009;39(6):439-468.
- 113.Ríos-Díaz J, Linares Hevilla FJ, Martínez-Payá JJ, et al. Architecture and internal bone organization and different mechanical stimulus application. *Fisioterapia* 2008;30(4):194-203.
- 114.Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001;16(1):148-156.
- 115.Bradney M, Pearce G, Naughton G, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: Changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: A controlled prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998;13(12):1814-1821.
- 116.Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J.Cardiopulm.Rehabil.* 2001;21(2):87-93.
- 117.Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *The European respiratory journal.Supplement* 1993;16:5-40.

118. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: A new method for clinical assessment. *Journal of Clinical Densitometry* 2000;3(3):281-290.
119. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean Spanish children and adolescent. Changes to age, sex and puberty. *Pediatric Res* 1994; 35: 362-6.
120. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: Prevalence and associated factors. *Thorax* 2000;55(9):798-804.
121. Frangolias DD, Paré PD, Kendler DL, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2003;2(4):163-170.
122. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008;43(3):521-531.
123. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, et al. Perspective: The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994;9(8):1137-1141.
124. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, et al. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest* 2006;130(2):539-544.
125. Keochkerian D, Chlif M, Delanaud S, et al. Breathing pattern adopted by children with cystic fibrosis with mild to moderate pulmonary impairment during exercise. *Respiration* 2008;75(2):170-177.
126. Sermet-Gaudelus I, De Villartay P, de Dreuzy P, et al. Pain in Children and Adults with Cystic Fibrosis: A Comparative Study. *J.Pain Symptom Manage.* 2009;38(2):281-290.
127. Botton E, Saraux A, Laselve H, et al. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Revue du Rhumatisme (Edition Francaise)* 2003;70(9):703-712.

- 128.Szulc P, Chapuy M-, Meunier PJ, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone* 1996;18(5):487-488.
- 129.Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115(5):1325-1331.
- 130.Liu G, Peacock M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif.Tissue Int.* 1998;62(4):286-289.
- 131.Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur.J.Pediatr.* 2006;165(8):540-545.
- 132.García RR , Muñoz-Torres M. Cathepsin K: biological aspects and therapeutic possibilities. *Med.Clin.* 2008;131(6):218-220.
- 133.Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: Associations between the IGF system and inflammatory cytokines. *Horm.Res.* 2006;66(4):162-168.
- 134.Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, et al. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998;13(10):1594-1601.
135. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, et al. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporosis Int.* 1999 ; 10(5) :399-407.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

IX.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

25OHD: 25-hidroxi Vitamina D.

Armband: Monitor metabólico portátil.

AT : Umbral anaeróbico o láctico.

B-CrossLaps: Telopéptido Carboxi-terminal del colágeno 1.

CO₂: Dióxido de carbono.

CVF: Capacidad vital forzada.

DE: Desviación típica o estándar.

DEXA: Absorciometría radiológica de doble energía.

DMO: Densidad mineral ósea.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FAO: fosfatasa alcalina ósea.

FEV₁ : Volumen de aire en el primer segundo de una espiración forzada.

FQ: Fibrosis quística.

HPLC: Cromatografía rápida de alta eficiencia.

IMC: Índice de masa corporal.

MET: Unidad de medida del índice metabólico. Cantidad de calor emitido por una persona en posición de sentado por metro cuadrado de piel.

mmHg: Milímetros de Mercurio.

MRO: Marcadores de remodelado óseo.

O₂: Oxígeno

P1NP: Propéptido Amino-terminal del procolágeno 1.

PaO₂: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

PICP: Propéptido Carboxi-terminal del procolágeno 1.

PM: Peso molecular.

PTH: Paratohormona.

RTFQ: Regulador de la conductancia tranmembrana en la fibrosis quística.

T Score (DMO): Número de desviaciones estándar de la DMO del sujeto respecto a la DMO media de la población sana joven del mismo sexo.

V'E: Ventilación por minuto calculada con el analizador de gases en la prueba de esfuerzo.

V'O_{2max}: Consumo máximo de oxígeno.

VCO₂: producción de carbónico.

VSR: Virus Sincitial Respiratorio.

VT: Volumen Tidal o volumen corriente.

Wmax: Potencia máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo.

Z Score (DMO): Número de desviaciones estándar de la DMO del sujeto respecto a la DMO media de la población sana de la misma edad y sexo.

ANEXOS

ANEXO I.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE Y FAMILIA

Estimado paciente:

Como ya sabe Ud. ha sido diagnosticado con una enfermedad llamada Fibrosis Quística. Hoy en día existen numerosas cuestiones en dicha enfermedad que desconocemos cuya respuesta podrían ayudarnos a conocer mejor la enfermedad y mejorar por tanto la atención a los pacientes. Actualmente, estamos llevando a cabo un proyecto de investigación con objeto de conocer algunos de estas cuestiones no resueltas por lo que le pedimos su colaboración en este proyecto.

Este estudio ha obtenido la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario Virgen del Rocío y en él se respetarán las recomendaciones éticas internacionales para estudio con seres humanos (Declaración de Helsinki). El objetivo de este proyecto es estudiar si la densidad mineral ósea (DMO), o sea, la cantidad de minerales que hay en los huesos, está relacionada con la capacidad de ejercicio de los pacientes, la presencia de alteraciones en la columna vertebral como cifosis y fracturas o algunas moléculas en la sangre.

Durante su participación en el estudio será necesario realizarle una analítica de sangre adicional, una medición de la composición corporal, unas pruebas de ejercicio y un análisis de la composición de los huesos mediante densitometría. Todas estas pruebas son habituales en el ejercicio de la medicina de nuestro centro y en ella se tienen en cuenta los efectos adversos que puedan ocasionar que, en estos casos, son poco frecuentes y por lo general menores.

Los beneficios que se derivarán de este estudio serán un mayor conocimiento de las alteraciones óseas de los pacientes adultos con FQ sus repercusiones en el resto del organismo y en la calidad de vida de los pacientes.

Debe saber que Ud. no obtendrá beneficio alguno por su participación en este estudio y que su participación en el proyecto es altruista, por lo que no recibirá ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por su colaboración. Además, su colaboración es completamente voluntaria, lo que significa que podrá retirar su consentimiento y dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el equipo médico que le atiende ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Sus datos personales como participante del estudio se mantendrán bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal) y sólo el investigador principal del proyecto tendrá acceso a ellos. Las muestras biológicas relacionadas con su caso estarán numeradas con un código para garantizar la confidencialidad de la muestra. El investigador principal sólo utilizará sus datos personales únicamente para localizarle en caso de que surja alguna eventualidad relacionada con el proyecto.

Si tiene dudas sobre esta investigación puede contactar con el investigador principal del proyecto, en el teléfono 955012857.

Consentimiento informado:

Yo, _____

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. Sergio Tejero García con CNP 00/0188850/88.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

-Cuando quiera.

-Sin tener que dar explicaciones.

-Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Sevilla, a _____ de _____ de _____

Firma del participante o su representante legal.

ANEXO II:

INFORMACIÓN AL PACIENTE SOBRE EL ESTUDIO “ANÁLISIS DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES Y LA CIFOSIS EN LA FIBROSIS QUÍSTICA. IMPORTANCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN ESTA PATOLOGÍA.”

El trabajo de investigación **“Análisis de las fracturas vertebrales y la cifosis en la fibrosis quística. Importancia del ejercicio físico en esta patología”** dirigido por los Doctores Gómez de Terreros, Tejero García, Dapena Fernández, Giráldez Sánchez, Quintana Gallego y otros colaboradores tiene como objetivos estudiar la densidad y la fortaleza de los huesos en pacientes que padecen fibrosis quística en relación con el ejercicio físico. Nuestros pacientes, debido a su enfermedad, sufren periodos prolongados de inactividad física que, asociado a otros factores que se analizan en este estudio, produce un deterioro en la calidad de los huesos que en algunos puede desencadenar fracturas vertebrales con mayor facilidad que la población general y de peor resolución. Estas fracturas por debilidad del hueso pueden contribuir al deterioro de la función pulmonar así como a una disminución de la talla. Se estima importante cuantificar objetivamente la tolerancia de los pacientes a las actividades de la vida diaria o ejercicio físico mediante los test validados en la población de FQ y ver su relación con la densidad mineral de los huesos.

En nuestro estudio se realizan:

Densitometría ósea de columna lumbar, cuello fémur y cuerpo completo. Dicha prueba consiste en un estudio radiográfico que determina la densidad de los huesos y cuya radiación es equivalente a una radiografía simple.

Prueba de esfuerzo en la que el paciente caminará ó correrá hasta fatigarse.

Test de los 6 minutos caminando donde el paciente camina durante el tiempo que indica el nombre de la prueba.

Monitor portátil metabólico con acelerómetro, un dispositivo que se coloca a modo de brazalete bajo la ropa para contabilizar el número de pasos que realiza el paciente durante 5 días.

Analíticas de sangre para ver los niveles en sangre Vitamina D, Vitamina K y Albúmina y marcadores de remodelado óseo.

Radiografía de columna en carga y centrada en columna torácica.

Con ello se intenta testar a los pacientes que requieren un tratamiento farmacológico para preservar la densidad del hueso y también se propone crear las bases de futuros estudios para ayudar a mejorar la calidad de vida nuestros pacientes sin perder la esperanza en un futuro tratamiento curativo definitivo.

Les saluda Atentamente: Los Doctores Tejero García, Giráldez Sánchez, Dapena Fdez y colaboradores.

ANEXO III:

INSTRUCCIONES PARA COLOCACIÓN DEL ACELERÓMETRO.

Tiene en sus manos un dispositivo portátil que estamos utilizando para mejorar la calidad de vida de los afectados de FQ, ya que nos permite registrar en nuestro ordenador la actividad física diaria y consumo energético que usted realiza durante 5 días (2 de ellos fin de semana).

Por favor, rogamos su colaboración y lectura atenta de las siguientes instrucciones y, ante cualquier duda llame al teléfono 617430008, Dr. Tejero García.

1.- Ajuste la correa a su brazo derecho, por encima del codo derecho (el aparato tiene que quedar sobre el tríceps –parte más posterior del brazo-), con el botón-círculo gris más pequeño- hacia arriba y el tapón-círculo gris más grande- hacia abajo)

2.- Una vez ajustado ya no se toca más el velcro salvo que le apriete mucho o le quede muy flojo.

3.-Sólo debe quitárselo para dormir y para ducharse o en caso de que haga natación (Es muy caro -1000 Euros- pero no resistente al agua). Sólo un día (el que usted quiera) se lo deja también puesto durante la noche para que quede registrado las calorías que consume durmiendo y las horas de sueño.

4.-No tiene que preocuparse de pulsar ningún botón (salvo que haga actividad regular- correr, ejercicios de fuerza en el gimnasio...- , que entonces pulsará una vez al comenzar la actividad y otra al acabar) y tampoco debe preocuparse de si vibra o no el aparato. El solito recoge los datos de todos sus movimientos.

5.-Lo tendrá puesto durante 4 días completos (quitándose sólo para dormir 3 días de los 4) dos de ellos fin de semana y es muy importante que nos lo envíe URGENTE por mensajería justo al día siguiente del periodo de recogida de datos, por la mañana si es posible, a la dirección de la ASOCIACIÓN CONTRA LA FQ (C/ Bami 7, 2º D 41013 SEVILLA tfno 954705705). No tendrá que pagar el envío ya que se reporta en concepto de cobro en destino.

ANEXO IV



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE INVESTIGACIÓN SANITARIA

La Subcomisión de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta en el acta nº 14/2008, ha valorado el proyecto de investigación presentado por **D. Sergio Tejero García** titulado

“Factores determinantes de la fragilidad del hueso en la Fibrosis Quística, aparición de fracturas y cifosis. Importancia del ejercicio físico en esta patología”

Se emite **INFORME FAVORABLE**.

En Sevilla, a 23 de septiembre de 2008

EL PRESIDENTE



Fdo. José Miguel Cisneros Herreros