

# Prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en pacientes con fibrosis quística sin aporte suplementario

## *Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients*

Dra. Patrycja Krzyżanowska<sup>a</sup>, Dra. Sławomira Drzymala-Czyż<sup>a</sup>, Dra. Nataliya Rohovyk<sup>b</sup>, Dra. Lyudmyla Bober<sup>b</sup>, Prof. Jerzy Moczko<sup>c</sup>, Dra. Marta Rachel<sup>d</sup> y Prof. Jarosław Walkowiak<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La deficiencia de vitamina K es prevalente en pacientes con fibrosis quística (FQ) aun con aporte suplementario. Se desconocen factores de riesgo fiables para determinar su ocurrencia. Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en los pacientes con FQ que no recibían aporte suplementario.

**Métodos.** Se determinaron protrombina inducida por ausencia de vitamina K (PIVKA-II) y osteocalcina infracarboxilada (OCic). Se evaluó el estado clínico y su relación con la deficiencia de vitamina K. El análisis estadístico incluyó prueba de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis, prueba  $\chi^2$  o prueba de Fisher-Freeman-Halton y regresión logística múltiple lineal y escalonada hacia adelante.

**Resultados.** Se incluyeron 79 pacientes con FQ de entre 0,4-25,3 años. Se observaron valores anómalos de PIVKA-II y OCic en 56 (70,9%) y 45 (57,0%) pacientes. Los pacientes con PIVKA-II elevada eran significativamente mayores ( $p = 0,0184$ ) y tenían puntajes Z de peso corporal ( $p = 0,0297$ ) inferiores a los pacientes que tenían concentraciones normales. No se hallaron diferencias entre los pacientes con OCic normal o patológica. Se notificaron valores anómalos de PIVKA-II y OCic más frecuentemente en pacientes con dos mutaciones graves en el gen *CFTR* y con un estado nutricional malo/deficiente. Los análisis de regresión múltiple lineal y de regresión múltiple escalonada hacia adelante no revelaron factores predictivos sólidos para determinar la deficiencia de vitamina K.

**Conclusión.** La deficiencia de vitamina K es altamente prevalente durante la evolución natural de la fibrosis quística. No se hallaron determinantes clínicos fiables para precisar su ocurrencia.

**Palabras clave:** PIVKA-II (protrombina inducida por ausencia de vitamina K), osteocalcina infracarboxilada, enfermedades gastrointestinales, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e19>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e19>

- Departamento de Enfermedades Metabólicas y Gastroenterología Pediátricas, Universidad de Ciencias Médicas. Poznan, Polonia.
- Centro de Fibrosis Quística. Lviv, Ucrania.
- Departamento de Informática y Estadística, Universidad de Ciencias Médicas. Poznan, Polonia.
- Departamento de Consultorios de Alergología, Hospital Provincial N° 2, Rzeszów, Polonia.

### Correspondencia:

Prof. Jarosław Walkowiak:  
jarwalk@ump.edu.pl

### Financiamiento:

Con el respaldo del Ministerio de Ciencias y Educación Superior (beca n.º N N407 531238).

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 22-12-2016

Aceptado: 15-8-2017

### GLOSARIO

ALT: alanina aminotransferasa

ANOVA: análisis de varianza

AST: aspartato aminotransferasa

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

FQ: fibrosis quística

GGT: gamma-glutamil transferasa

K1: vitamina K1 (filoquinona)

K2: vitamina K2 (menaquinona)

MK: menaquinona

OCic: osteocalcina infracarboxilada

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Peso corporal (puntaje Z): valor estandarizado del peso corporal

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K

RFLP: polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción

Talla corporal (puntaje Z): valor estandarizado de la talla corporal

TP: tiempo de protrombina

VEF<sub>1</sub>: volumen de espiración forzada en el primer segundo

### INTRODUCCIÓN

La vitamina K es una vitamina liposoluble que se encuentra en dos formas naturales: vitamina K1 (filoquinona) y K2 (menaquinona). La vitamina K1 se presenta en grandes cantidades en los vegetales de hojas verdes y el aceite vegetal. La fuente principal de vitamina K2 son los alimentos fermentados.<sup>1-3</sup> Asimismo, las menaquinonas de cadena larga, por ejemplo, MK-7, MK-8, MK-9, MK-10, MK-11 y MK-12, se sintetizan en la microflora del colon (*Bacteroides*).<sup>3</sup>

**Cómo citar:** Krzyżanowska P, Drzymala-Czyż S, Rohovyk N, et al. Prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en pacientes con fibrosis quística sin aporte suplementario. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e19-e25.

La vitamina K es esencial para la gamma-carboxilación de las proteínas dependientes de la vitamina K, tales como los factores de coagulación (II, VII, IX, X, proteína S y C), la osteocalcina, la proteína-Gla de la matriz, la proteína-Gla del riñón y la proteína 6 específica de regulación del crecimiento.<sup>4-6</sup> Los datos indican que la vitamina K tiene varias funciones biológicas. Además de participar en la coagulación de la sangre, la vitamina K es importante para la mineralización ósea, la regulación de la calcificación vascular, la prevención del cáncer y una mayor sensibilidad a la insulina.<sup>4,7-10</sup>

Se considera que la deficiencia de vitamina K en los pacientes con fibrosis quística (FQ) es resultado de la hipoabsorción intestinal por insuficiencia pancreática, deficiencia de sales biliares, hepatopatía, resección intestinal, antibioticoterapia e ingesta alimentaria inadecuada.<sup>11,12</sup> La deficiencia de vitamina K predispone a los pacientes con FQ a desarrollar hematomas y hemorragia fácilmente (en especial, en los lactantes), mineralización ósea deficiente y osteoporosis.<sup>13-15</sup>

En muchos países, se recomienda el aporte suplementario habitual de vitamina K en los pacientes con FQ.<sup>14</sup> Sin embargo, la deficiencia de vitamina K es frecuente en los sujetos con FQ a pesar del aporte suplementario.<sup>16-21</sup> Por lo tanto, adquiere mucho valor la identificación de los factores de riesgo de la deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ. Sin embargo, no se han determinado factores predictivos fiables para los sujetos con FQ que reciben vitamina K.<sup>21</sup> Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina K y los factores asociados en los pacientes con FQ que no recibían aporte suplementario.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se reclutó a los participantes entre diciembre de 2010 y diciembre de 2012. Se seleccionó a todos los pacientes tratados en el Centro de Fibrosis Quística de Lviv durante las consultas de seguimiento de rutina. Los criterios principales de inclusión fueron diagnóstico de FQ y otorgamiento del consentimiento por escrito para participar en el estudio. Se excluyó a los sujetos con enfermedades graves (enfermedad pulmonar en etapa terminal con  $VEF_1 < 20\%$ ) o que habían recibido aporte suplementario de vitamina K. La FQ se diagnosticó sobre la base de las pautas generalmente aceptadas.<sup>22</sup> Los datos sobre los participantes se recolectaron regularmente

durante todo el estudio.

Se evaluaron el estado nutricional (valores estandarizados de talla y peso corporales, concentración de albúmina<sup>23</sup>), la expresión clínica de la enfermedad (función pulmonar, espirometría, función pancreática exocrina, elastasa-1 fecal,<sup>24-26</sup> colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y marcadores bioquímicos de daño hepático [ALT, AST, GGT,<sup>27</sup> TP<sup>28</sup>]) al momento de la recolección de muestras de sangre en todos los pacientes. También se recabó información sobre diabetes y cirrosis hepática concurrentes. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* refiere al aislamiento de la bacteria en el esputo al menos una vez en los 6 meses previos al estudio. Las mutaciones en el gen *CFTR* más frecuentes en la región occidental de Ucrania se identificaron anticipadamente en ambos alelos para confirmar el diagnóstico de fibrosis quística con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y un análisis heterodúplex o de polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

Se estimó el estado con respecto a la vitamina K mediante la medición de la concentración de protrombina inducida por ausencia de vitamina K (PIVKA-II) y del porcentaje de la osteocalcina infracarboxilada (OCic) con kits de inmunoensayo (DeCarboxy Prothrombin, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia; Gla-type Osteocalcin EIA Takara BIO INC. Otsu, Shiga, Japón; Glu-type Osteocalcin EIA Takara BIO INC. Otsu, Shiga, Japón), como se describió anteriormente.<sup>21</sup>

Las diferencias entre los subgrupos con un estado normal (PIVKA-II  $< 2$  ng/ml) o anómalo (PIVKA-II  $\geq 2$  ng/ml) con respecto a la vitamina K se evaluaron con la prueba de Mann-Whitney. A su vez, las diferencias entre los subgrupos de pacientes con un estado normal (OCic  $< 20\%$ ), insuficiente (OCic de 20-50%) o deficiente (OCic  $> 50\%$ ) con respecto a la vitamina K se evaluaron con una prueba de ANOVA (en el caso de una distribución gaussiana) o la prueba de Kruskal-Wallis (en el caso de una distribución no gaussiana). Se implementó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de la distribución de los datos. Se estimó la frecuencia de la deficiencia de vitamina K con la prueba  $\chi^2$  (para la PIVKA-II) o la prueba de Fisher-Freeman-Halton (para la OCic). Se realizaron análisis de regresión múltiple lineal y de regresión múltiple escalonada hacia adelante para estimar el efecto potencial de todos los parámetros del estudio sobre la ocurrencia de deficiencia de vitamina K en dos modelos con diferentes

distribuciones de las mutaciones en el gen *CFTR*. En los modelos de regresión se incluyeron todas las variables independientes. La decisión sobre incluir o excluir los factores de predicción que eran estadísticamente no significativos se tomó con base en el análisis de los coeficientes de correlación parcial o semiparcial y en la colinealidad de los factores de predicción con el coeficiente de tolerancia. El nivel de significancia se estableció en  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos

se realizaron con el programa StatSoft, Inc (2014) STATISTICA (sistema de análisis de datos, versión 12).

El estudio se llevó a cabo de conformidad con la declaración de Helsinki revisada. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes de 16 años o más o de los padres de los pacientes menores de 16 años. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Ciencias Médicas de Poznan (resolución n.º 640/2009) y el Comité de Ética del Centro Médico Infantil Especializado de la Región occidental de Ucrania, en Lviv (resolución n.º 9a/2012).

TABLA 1. Parámetros clínicos de los pacientes del estudio (N=79)

Parámetros clínicos	Mediana (1 <sup>er</sup> -3 <sup>er</sup> cuartil)
Edad (años)	8,5 (5,1-13,6)
Peso corporal (puntaje Z)	-1,1 (-1,5- -0,7)
Talla corporal (puntaje Z)	-1,0 (-1,9- -0,2)
Albúmina [g/l]	39,0 (37,0-41,0)
VEF <sub>1</sub> [%] <sup>1</sup>	77,0 (58,5-88,0)
GGT [U/l]	14,7 (13,0-16,8)
ALT [U/l]	22,0 (17,5-33,5)
AST [U/l]	31,0 (24,0-37,5)
TP [s]	16,2 (15,1-17,4)

VEF<sub>1</sub>: volumen de espiración forzada en el primer segundo, GGT: gamma-glutamyl transferasa, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, TP: tiempo de protrombina. <sup>1</sup>El VEF<sub>1</sub> se evaluó en 59 pacientes. La edad de los participantes (menores de 6 años) determinó la posibilidad de realizar la prueba.

## RESULTADOS

Se seleccionó a 100 pacientes con FQ disponibles. Se excluyó a 3 pacientes con FQ debido a que tenían un VEF<sub>1</sub> < 20%. Cuatro sujetos recibieron aporte suplementario de vitamina K y 14 sujetos inscritos en la etapa preliminar abandonaron el estudio debido a la pérdida de las muestras de sangre durante el transporte. Por último, se incluyó en el grupo del estudio a 79 pacientes con FQ de entre 0,4 y 25,3 años (35 [44,3%] niñas y 44 [55,7%] niños) que nunca habían recibido vitamina K. En la *Tabla 1*, se resumen las características clínicas, bioquímicas y funcionales

TABLA 2. Parámetros clínicos, bioquímicos y funcionales de los pacientes con fibrosis quística con concentraciones normales y patológicas de PIVKA-II (N= 79)

Parámetros Mediana (1. <sup>er</sup> -3. <sup>er</sup> cuartil)	PIVKA-II [ng/ml]			Parámetros (N)	Parámetros		
	< 2 N = 23	≥ 2 N = 56	p		< 2 N = 23	≥ 2 N = 56	p
Edad [años]	7,8 (4,3-12,2)	11,4 (7,8-14,8)	0,0184	Peso corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	6 28	0,0512
Peso corporal (puntaje Z)	-1,0 (-1,4 - -0,6)	-1,3 (-1,9 - -1,0)	0,0297	Talla corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	8 15	0,0966
Talla corporal (puntaje Z)	-0,8 (-1,7 - -0,1)	-1,4 (-2,5 - -0,4)	0,1422	Albúmina [g/L]	< 35 ≥ 35	3 20	0,6872
Albúmina [g/dl]	39,0 (36,4-41,3)	39,0 (37,5-41,0)	0,7578	VEF <sub>1</sub> [%]	< 80 % > 80 %	6 15	0,1593
VEF <sub>1</sub> [%]	79,0 (59,9-90,3)	68,0 (58,0-81,0)	0,1732	Suficiencia pancreática	Sí No	2 21	0,9641
TP [s]	16,5 (15,6-17,3)	16,0 (15,1-17,3)	0,5524	Colonización por <i>Ps. aeruginosa</i>	Sí No	18 5	0,5490
ALT [u/L]	24,0 (18,0-33,0)	22,0 (17,0-33,5)	0,5855	Cirrosis hepática	Sí No	0 23	0,3310
AST [u/L]	34,0 (22,0-35,5)	30,5 (24,0-38,5)	0,9612	Diabetes	Sí No	0 23	0,6436
GGT [u/L]	14,0 (11,8-17,3)	14,9 (13,0-16,5)	0,4038	Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	F508del/F508del otra/otra grave/grave otra/otra	5 18 15 8	0,1756 0,0395

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K, VEF<sub>1</sub>: volumen de espiración forzada en el primer segundo, TP: tiempo de protrombina, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl transferasa, CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

<sup>1</sup> El VEF<sub>1</sub> se evaluó en 59 pacientes. La edad de los participantes (menores de 6 años) determinó la posibilidad de realizar la prueba.

de los pacientes del estudio.

Cinco (6,3%) pacientes tenían suficiencia pancreática y los otros 74 (93,7%), esteatorrea. Se observó colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en 65 (82,3%) pacientes. Solamente 1 (1,3%) paciente con FQ tenía diabetes y 5 (6,3%) tenían cirrosis hepática.

Se identificaron mutaciones en uno o ambos alelos del gen *CFTR* en todos los pacientes (las mutaciones en el gen *CFTR* en negrita se consideran mutaciones graves). Los siguientes fueron los genotipos de los pacientes estudiados: **F508del/F508del** (n= 26), **F508del/-** (n= 11), **F508del/2184insA** (n= 9), **F508del/N1303K** (n= 7), **F508del/1898+1G-A** (n= 4), **F508del/G542X** (n= 4), **F508del/CFTR dele2,3(21kb)** (n= 3), **F508del/3849+10kbC/T** (n= 2), **F508del/W1282X** (n= 2), **F508del/185+1G>T** (n= 1), **F508del/2143delT** (n= 1), **F508del/621-1G>T** (n= 1), **F508del/R347H** (n= 1), **F508del/R553X** (n= 1), **2184insA/2184insA** (n= 1), **2184insA/N1303K** (n= 1), **3272-11A>G/3272-11A>G** (n= 1), **621-1G>T/3849+10kbC>T** (n= 1), **G542X/N1303K** (n= 1), **N1303K/2183AA-G** (n= 1).

Se observaron concentraciones patológicas de PIVKA-II y un porcentaje anómalo de OCic en 56 (70,9%) y 45 (57,0%) pacientes con FQ que no recibían vitamina K.

Se observaron diferencias significativas en los subgrupos del estudio con concentraciones normales y patológicas de PIVKA-II en cuanto a la edad ( $p= 0,0184$ ) y el peso corporal estandarizado ( $p= 0,0297$ ). Sin embargo, los pacientes con un estado normal y patológico respecto de la vitamina K sobre la base del porcentaje de OCic no mostraron diferencias significativas (Tabla 2 y Tabla 3).

La deficiencia de vitamina K según la PIVKA-II y la OCic se informó más frecuentemente en los sujetos con FQ con dos mutaciones graves en ambos alelos del gen *CFTR* y con un peso corporal estandarizado por debajo de una desviación estándar (Tabla 2 y Tabla 3).

Según el análisis de regresión múltiple lineal en los modelos definidos respecto de la mutación **F508del/otra** y **grave/otra**, se definió a la GGT como un determinante potencial de la concentración de PIVKA-II (Tabla 4). El modelo de regresión de la OCic no fue estadísticamente significativo.

Según el análisis de regresión múltiple escalonada hacia adelante, la GGT, la AST, el VEF<sub>1</sub> y la albúmina (en ambos modelos de regresión) representaron, en conjunto, el 58,3% de la varianza en la concentración de PIVKA-II (Tabla 5).

TABLA 3. Parámetros clínicos, bioquímicos y funcionales de los pacientes con fibrosis quística con porcentajes normales y patológicos de osteocalcina infracarboxilada (N= 79).

Parámetros Mediana (1.º-3.º cuartil)	OCic [%]				p	Parámetros (N)	OCic [%]				p
	< 20 (N = 34)	20-50 (N = 29)	≥ 50 (N = 16)				< 20 (N = 34)	20-50 (N = 29)	≥ 50 (N = 16)		
Edad [años]	9,9 (5,0-14,3)	7,8 (5,1-12,1)	9,2 (5,7-11,9)		0,9631	Peso corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	14 20	20 9	11 5	0,0480
Peso corporal (puntaje Z)	-0,9 (-1,5 - -0,5)	-1,1 (-1,4 - -0,9)	-1,3 (-1,8 - -0,9)		0,1630	Talla corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	16 18	16 13	8 8	0,8105
Talla corporal (puntaje Z)	-0,9 (-1,7 - -0,2)	-1,1 (-2,3 - -0,5)	-1,1 (-2,4 - -0,0)		0,8962	Albúmina [g/L]	< 35 ≥ 35	3 31	4 25	0 16	0,4023
Albúmina [g/dl]	40,5 (38,1-43,0)	39,0 (37,0-40,0)	39,5 (36,4-41,7)		0,2655	VEF <sub>1</sub> [%]	< 80 % > 80 %	13 12	14 7	8 5	0,5915
VEF <sub>1</sub> [%]	79,9 (65,0-88,0)	70,0 (49,0-88,0)	77 (61,4-85,0)		0,9098	Suficiencia pancreática	Sí No	1 33	2 27	2 14	0,3415
TP [s]	16,0 (15,2-17,1)	16,3 (15,0-17,5)	16,5 (15,4-17,2)		0,9662	Colonización por <i>Ps. aeruginosa</i>	Sí No	30 4	24 5	11 5	0,2417
ALT [u/L]	22,5 (17,0-30,0)	22,0 (19,0-29,0)	26,0 (20,0-37,3)		0,5350	Cirrosis hepática	Sí No	2 32	3 26	0 16	0,6073
AST [u/L]	28,5 (23,3-35,0)	35,0 (26,0-40,0)	33,5 (24,0-38,5)		0,2679	Diabetes	Sí No	1 33	0 29	0 16	> 0,9999
GGT [u/L]	14,0 (13,0-17,0)	15,0 (13,7-16,0)	14,9 (13,0-17,6)		0,8775	Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	<b>F508del/F508del</b> otra/otra grave/grave otra/otra	13 21 30 4	11 18 23 6	2 14 10 6	0,1503 0,1069

OCic: osteocalcina infracarboxilada, VEF<sub>1</sub>: volumen de espiración forzada en el primer segundo, TP: tiempo de protrombina, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl transferasa, CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

<sup>1</sup> El VEF<sub>1</sub> se evaluó en 59 pacientes. La edad de los participantes (menores de 6 años) determinó la posibilidad de realizar la prueba.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se observó una prevalencia elevada de deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ. Fue más frecuente en los sujetos con dos mutaciones graves en el

gen *CFTR* y un estado nutricional deficiente. Además, la concentración de PIVKA-II dependió significativamente de la actividad de la GGT. Esto podría indicar que la actividad de la GGT sería un factor de predicción sólido del estado con respecto

TABLA 4. Análisis de regresión lineal múltiple (N= 55)

Parámetros clínicos	Primer modelo <sup>1</sup> (N= 55) <sup>3</sup> PIVKA-II [ng/ml]	Segundo modelo <sup>2</sup> (N= 55) <sup>3</sup> PIVKA-II [ng/ml]
Modelo de p	0,00036	0,00037
R <sup>2</sup> del modelo	0,59611957	0,59607034
R2 ajustado para el modelo	0,44078094	0,44071278
Edad	0,852330 {-1,120 ± 5,9753} <sup>4</sup>	0,848371 {-1,148 ± 5,9622}
Sexo	0,948066 {3,283 ± 50,0720}	0,953523 {2,921 ± 49,8039}
Peso corporal (puntaje Z)	0,458950 {-45,349 ± 60,6275}	0,458970 {-46,029 ± 61,5391}
Talla corporal (puntaje Z)	0,723354 {12,968 ± 36,3711}	0,719490 {13,245 ± 36,6145}
Albumina [g/L]	0,495537 {-4,058 ± 5,8987}	0,518373 {-3,830 ± 5,8759}
VEF <sub>1</sub> [%]	0,195707 {1,497 ± 1,1368}	0,207399 {1,511 ± 1,1790}
TP [s]	0,709356 {-4,834 ± 12,8757}	0,698906 {-5,124 ± 13,1486}
GGT [U/L]	0,000941 {9,868 ± 2,7570}	0,001153 {9,853 ± 2,8084}
ALT [U/L]	0,780313 {0,812 ± 2,8917}	0,782390 {0,822 ± 2,9559}
AST [U/L]	0,465931 {3,051 ± 4,1435}	0,455000 {3,096 ± 4,1021}
Diabetes	0,912137 {-20,484 ± 184,4372}	0,900524 {-24,792 ± 197,0522}
Cirrosis hepática	0,733231 {-40,866 ± 119,0469}	0,755672 {-38,720 ± 123,5607}
Insuficiencia/suficiencia pancreática	0,553867 {57,521 ± 96,3284}	0,573268 {54,703 ± 96,3021}
Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,988139 {1,186 ± 79,2976}	0,981113 {1,930 ± 80,9913}
Mutación en el gen <i>CFTR</i>	0,936988 {-4,263 ± 53,5715}	0,968525 {2,639 ± 66,4497}

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K, VEF1: volumen de espiración forzada en el primer segundo,

TP: tiempo de protrombina, GGT: gamma-glutamyl transferasa, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, *CFTR*: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

R<sup>2</sup>: R2 ajustado, el coeficiente de la pendiente de regresión ± el error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión se presentaron solamente para el modelo estadísticamente significativo.

<sup>1</sup> Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: F508del/F508del, otra/otra.

<sup>2</sup> Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: grave/grave, otra/otra.

<sup>3</sup> El análisis de regresión lineal múltiple se estimó en 55 pacientes porque 24 participantes no contaban con datos completos (en 20 sujetos, falta de VEF1 y en 4, falta de actividad de la GGT).

<sup>4</sup> Coeficiente de la pendiente de regresión ± error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión.

TABLA 5. Análisis de regresión múltiple escalonada hacia adelante (N= 55)

Modelo de p	R <sup>2</sup>	R2 ajustado para el modelo	Variable dependiente	Variable independiente	b ± error estándar <sup>4</sup>	p
<b>Primer modelo<sup>1</sup> (N= 55)<sup>3</sup></b>						
<0.00000	0.58337112	0.55004081	PIVKA-II [ng/ml]	GGT [U/L]	8,727 ± 1,8992	0,000030
				AST [U/L]	4,091 ± 2,2035	0,069267
				FEV1 [%]	0,998 ± 0,7793	0,206195
				Albumin [g/L]	-4,538 ± 4,4977	0,317808
<b>Segundo modelo<sup>2</sup> (N= 55)<sup>3</sup></b>						
<0.00000	0.58337112	0.55004081	PIVKA-II [ng/ml]	GGT [U/L]	8,727 ± 1,8992	0,000030
				AST [U/L]	4,091 ± 2,2035	0,069267
				FEV1 [%]	0,998 ± 0,7793	0,206195
				Albumin [g/L]	-4,538 ± 4,4977	0,317808

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K, VEF1: volumen de espiración forzada en el primer segundo,

AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl transferasa.

R<sup>2</sup>: R2 ajustado, el coeficiente de la pendiente de regresión ± el error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión se presentaron solamente para el modelo estadísticamente significativo.

<sup>1</sup> Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: F508del/F508del, otra/otra.

<sup>2</sup> Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: grave/grave, otra/otra.

<sup>3</sup> El análisis de regresión lineal múltiple se estimó en 55 pacientes porque 24 participantes no contaban con datos completos (en 20 sujetos, falta de VEF1 y en 4, falta de actividad de la GGT).

<sup>4</sup> Coeficiente de la pendiente de regresión ± error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión.

a la vitamina K. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la actividad de la GGT estaba dentro del intervalo de referencia. Por lo tanto, aunque este hallazgo es estadísticamente significativo, no parece tener relevancia clínica.

Considerando la función biológica de la vitamina K, el aporte suplementario parece ser muy importante en los pacientes con FQ que tienen riesgo de deficiencia de vitamina K. Además, es necesario realizar estudios para explicar la existencia de deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ a pesar del aporte suplementario.<sup>16-21</sup> Por lo tanto, los determinantes endógenos y exógenos de la deficiencia de vitamina K podrían servir para precisar la posología de vitamina K adecuada para mantener la fuente corporal normal en los pacientes con FQ. Este es el primer estudio que incluyó a un gran grupo de pacientes con FQ que no recibían aporte suplementario de vitamina K para poder analizar los determinantes potenciales de deficiencia de esta vitamina. Cabe destacar que, en muchos países, la suplementación con vitamina K en los pacientes con FQ es obligatoria. Por lo tanto, haber reclutado a un grupo homogéneo tan grande de pacientes con FQ no resulta fácil. Se incluyó solamente a los sujetos con FQ que nunca recibieron vitamina K, que es la ventaja metodológica principal de este estudio. Este es un estudio exploratorio sin cálculo del tamaño de la muestra, lo que es una desventaja. Una limitación de este estudio es la medición indirecta de la vitamina K mediante la concentración de PIVKA-II y el porcentaje de OCic. Por otro lado, sin embargo, la PIVKA-II y la OCic reflejan la función biológica de la vitamina K.

La evidencia disponible indica algunos factores de riesgo asociados con una disminución de la vitamina K en los pacientes con FQ que recibían y que no recibían aporte suplementario. Se ha indicado que la insuficiencia pancreática exocrina y la hipoabsorción de grasas y sales biliares en los pacientes con FQ pueden provocar deficiencia de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina K.<sup>14,29,30</sup> Rashid y col. hallaron valores significativamente mayores de PIVKA-II en los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática sin suplementación con vitamina K (n= 83) en comparación con los sujetos con función pancreática normal (n= 15).<sup>31</sup> Nicolaidou y col., encontraron diferencias significativas en la OCic (mediana de 4,0 frente a 8,1 ng/ml,  $p= 0,017$ ) y en la osteocalcina carboxilada (mediana de 22,0 frente a 13,8 ng/ml,  $p= 0,002$ ) entre los sujetos sanos (n= 25) y los pacientes con FQ e

insuficiencia pancreática sin suplementación con vitamina K (n= 20).<sup>32</sup> De manera similar, Hoorn y col. documentaron concentraciones significativamente más altas de PIVKA-II en los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática que no recibían vitamina K (n= 10) o que recibían una dosis baja (< 0,25 mg/día) (n= 6) en comparación con los sujetos sanos (n= 19).<sup>33</sup>

La hepatopatía también está indicada como uno de los factores de riesgo de deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ.<sup>14</sup> Mosler y col. demostraron concentraciones normales de PIVKA-II solamente en dos de 15 sujetos con FQ con hepatopatía que recibían ácido ursodesoxicólico por vía oral debido a una actividad elevada de la GGT.<sup>13</sup> Rashid y col. y Wilson y col., documentaron concentraciones patológicas de PIVKA-II en todos los pacientes con FQ y hepatopatía (n= 8 y n= 6, respectivamente).<sup>31,34</sup> Recientemente, se halló evidencia de que la deficiencia de vitamina K era más frecuente en los pacientes con FQ y cirrosis hepática que en aquellos que no la tenían. Sin embargo, no se documentó que la cirrosis hepática fuera un factor de riesgo independiente de la deficiencia de vitamina K en la FQ.<sup>35</sup> En el pasado, también se consideraba que el uso prolongado de antibióticos era un factor de riesgo potencial de deficiencia de vitamina K debido a que podría reducir la producción de vitamina K en la microflora del colon.<sup>17</sup> Sin embargo, Beker y col. y Rashid y col. no hallaron una correlación significativa entre la antibioticoterapia y las concentraciones de PIVKA-II en los pacientes con FQ.<sup>16,31</sup>

En nuestro otro estudio reciente,<sup>21</sup> se documentó que las concentraciones patológicas de PIVKA-II eran más frecuentes en los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática y en aquellos con dos mutaciones graves en ambos alelos del gen *CFTR*. El porcentaje patológico de OCic fue más frecuente en los pacientes adultos con FQ y en aquellos que no recibían vitamina K.<sup>21</sup> El análisis de regresión lineal múltiple mostró que ninguna de las variables independientes (edad, puntajes Z de peso y estatura corporales,  $VEF_1$ , concentración de albúmina, dosis de mg/semana de vitamina K, diabetes, hepatopatía, insuficiencia pancreática, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, antibioticoterapia inhalada o por vía oral permanente, antibioticoterapia intravenosa y oral en los tres meses previos, terapia con glucocorticoides inhalados, mutación en el gen *CFTR*) fueron relevantes para predecir el estado con respecto a la PIVKA-II o la OCic. No obstante,

según el análisis de regresión múltiple escalonada hacia adelante, se demostró que la hepatopatía, la diabetes y la terapia con glucocorticoides fueron determinantes potenciales de las concentraciones de PIVKA-II y que la dosis de vitamina K era un determinante potencial del porcentaje de OCic en los pacientes con FQ.<sup>21</sup> Dougherty y col., también presentaron modelos de regresión lineal múltiple que predecían el estado con respecto a la vitamina K en los sujetos con FQ que recibían aporte suplementario, que se representaron por separado como porcentajes de OCic en mujeres y varones. Documentaron que el aporte suplementario de vitamina K con 25(OH)D<sub>3</sub>, la edad en los varones y el aporte suplementario de vitamina K solamente en las mujeres eran factores de predicción significativos del porcentaje de OCic.<sup>19</sup>

A modo de conclusión, la deficiencia de vitamina K es altamente prevalente durante la evolución natural de la fibrosis quística. No se hallaron determinantes clínicos fiables para precisar su ocurrencia. ■

## REFERENCIAS

- McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is a micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr* 2009;90(4):889-907.
- Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30(6):298-307.
- Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100(4):530-47.
- Booth SL. Roles for Vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 2009;29:89-110.
- Greer FR. Vitamin K the basics - What's new? *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl 1):S43-7.
- Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007;98(1):120-5.
- Wu FY, Liao WC, Chang HM. Comparison of antitumor activity of vitamins K1, K2 and K3 on human tumor cells by two (MTT and SRB) cell viability assays. *Life Sci* 1993;52(22):1797-804.
- Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12(3):431-8.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki Ch, et al. Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(3):515-21.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015;2(1):e000300.
- Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2004;97(Suppl 44):48-51.
- Krzyżanowska P, Walkowiak J. Vitamin K status in cystic fibrosis patients. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2010;9(4):463-7.
- Mosler K, von Kries R, Vermeer C, et al. Assessment of vitamin K deficiency in CF - how much sophistication is useful? *J Cyst Fibros* 2003;2(2):91-6.
- Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, et al. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008482.
- Cottam ST, Connett GJ. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2015;165(Suppl 1):22-4.
- Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(5):512-7.
- 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):1325-31.
- Drury D, Grey VL, Ferland G, et al. Efficacy of high dose phyloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(5):457-9.
- Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):660-7.
- Krzyżanowska P, Lisowska A, Woś H, et al. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2011;10(3):399-406.
- Krzyżanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, et al. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Rep* 2015;5:12000.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8(3):153-73.
- Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 1971;31(1):87-96.
- Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1(4):260-4.
- Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, et al. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Pediatr* 2004;93(8):1042-5.
- Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(3):157-60.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(7):718-38.
- Quick AJ. The thromboplastin reagent for the determination of prothrombin. *Science*. 1940;92(2379):113-4.
- Borgo G, Mastella G, Gasparini P, et al. Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis. *J Med Genet* 1990;27(11):665-9.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14(6):574-81.
- Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3):378-82.
- 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):540-5.
- van Hoorn JH, Hendriks JJE, Vermeer C, et al. Vitamin K supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003;88(11):974-5.
- Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr* 2001;138(6):851-5.
- Krzyżanowska P, Drzymala-Czyż S, Pogorzelski A, et al. Vitamin K status in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):672-5.