

¿Es beneficiosa la suplementación con vitamina K₂ en forma de menaquinona 7 en la densidad mineral ósea de los pacientes en hemodiálisis?

Levy-Schousboe K, Marckmann P, Frimodt-Møller M, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, et al. Vitamin K supplementation and bone mineral density in dialysis: results of the double-blind, randomize, placebo-controlled RenalKvit trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:2131-42. doi: 10.1093/ndt/gfac315.

Análisis crítico: **Hugo Vergara Pérez, Javier Reque Santiviáñez**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitari de Castelló. Castellón de la Plana

NefroPlus 2024;16(1):58-60

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 2 años de duración.

■ Asignación

- Aleatorización en bloques de 4 (2:2). Cada bloque consiste en pacientes con la misma modalidad de diálisis y del mismo centro.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Estudio realizado en diferentes centros de Dinamarca.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Adultos ≥ 18 años.
- En programa crónico de diálisis, incluyendo diálisis peritoneal o hemodiálisis.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Pacientes en tratamiento con suplementos de vitamina K, antagonistas de la vitamina K, hormona paratiroidea recombinante o fármacos antiosteoporóticos.
- Esperanza de vida ≤ 2 años.
- En programa de diálisis ≤ 3 meses.
- Antecedentes de paratiroidectomía total o subtotal.

■ Intervención

La intervención del ensayo consistió en administrar 360 µg de vitamina K₂ en forma de menaquinona 7

oral diaria. El grupo de comparación recibió una pastilla idéntica de placebo diaria.

■ Variables de resultado

La variable de resultado primaria del ensayo es el cambio en la densidad mineral ósea del tercio distal del radio medido por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) como predictor de fracturas en pacientes en diálisis. Las variables secundarias evaluadas fueron la medición de la densidad mineral ósea en el resto del radio, el cuello femoral, espina lumbar (L1-L4) y cuerpo completo. Asimismo, también se midieron marcadores bioquímicos del estado de la vitamina K y el metabolismo óseo, cambios en la calcificación de la aorta abdominal y parámetros clínicos (fracturas óseas, paratiroidectomía, muerte y eventos tromboembólicos).

■ Tamaño muestral

A pesar de que se calculó un tamaño muestral de 140 pacientes para asegurar una adecuada potencia del estudio, finalmente, de los 689 pacientes que fueron evaluados se incluyó a 123 pacientes en el estudio (61 pacientes recibieron menaquinona 7 y 62 recibieron placebo). Tras los 2 años de seguimiento tan sólo 62 pacientes completaron el seguimiento.

■ Promoción

El estudio fue financiado por la Sociedad Danesa de Nefrología, la Asociación Danesa del Riñón, la Fundación de Investigación de Zealand, Kappa Bioscience AS, la Fundación Aase and Ejnar Danielsens, la Fundación Beckett, la Fundación Karen Elise Jensens, Orkla Care AS y DiaSorin.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Tras 2 años de seguimiento hubo una disminución significativa en la densidad mineral ósea del tercio distal del radio en el grupo de menaquinona 7 [-0,041 g/cm² (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: de -0,052 a -0,030)] y en el grupo de placebo [-0,018 g/cm² (de -0,029 a -0,00)]. Sin embargo, la disminución fue significativamente mayor en el grupo de menaquinona 7 (p = 0,004).

Variabes secundarias

Tras 2 años de seguimiento, la densidad mineral ósea de la columna lumbar se mantuvo en el grupo de pacientes de menaquinona 7, mientras que hubo un descenso estadísticamente significativo en el grupo de placebo.

Los niveles plasmáticos de menaquinona 7 fueron mayores en el grupo de menaquinona 7 que en el grupo de placebo.

El resto de las variables secundarias estudiadas fueron similares en ambos grupos.

Efectos secundarios

Durante el ensayo hubo un total de 968 eventos adversos en 110 pacientes, de los cuales 481 fueron considerados graves. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. Entre los eventos adversos más frecuentes destacan infecciones y trombosis del acceso vascular, estenosis central y muerte.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La conclusión a la que llegan los autores es que al parecer la suplementación de vitamina K en pacientes en hemodiálisis acelera la pérdida de la densidad mineral ósea del tercio distal del radio, mientras que disminuye dicha pérdida en la columna lumbar. Por ello, los autores no pueden recomendar la suplementación de vitamina K para la preservación de la densidad mineral ósea del hueso en pacientes en diálisis.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio RenalKvit intenta demostrar el potencial beneficio que tiene la suplementación de vitamina K en pacientes con elevado riesgo de fracturas óseas como son los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, beneficio que ya ha sido demostrado en diferentes estudios en otros grupos de riesgo vulnerables, como las mujeres posmenopáusicas.

Al tratarse de un estudio doble ciego, aleatorizado con placebo, se pudieron eliminar grandes sesgos en la metodología. Asimismo, se demostró una gran adherencia al tratamiento mediante el recuento de las pastillas y la medición de las concentraciones plasmáticas.

Sorprendentemente, los resultados del estudio no sólo no consiguen demostrar el beneficio de la vitamina K en la mejora de la densidad mineral ósea de los pacientes, sino que se produce una pérdida del 3% de dicha densidad en el radio distal de estos pacientes, lo que representa un aumento del 10% de la probabilidad de fracturas. Quizás, estos resultados son producidos debido a algunos errores metodológicos del estudio, que ellos mismos comentan, como el bajo reclutamiento de pacientes. A pesar de haber calculado un tamaño muestral de mínimo 140 pacientes, finalmente sólo se distribuyó al azar a 123. Además, tan sólo el 79% de los pacientes completaron el primer año de seguimiento y sólo el 53% completaron los 2 años que estaba previstos. Esto puede haber contribuido al hecho de que no se haya alcanzado la potencia estadística necesaria para poder demostrar los beneficios del tratamiento.

Quizás, algo más que debe tenerse en cuenta es que la mayor parte de los estudios publicados en la bibliografía sobre dicho tema están realizados en mujeres posmenopáusicas. No obstante, dicho estudio tan sólo incluye a 28 mujeres (22,74%), lo que puede haber contribuido a los resultados del estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente aquellos que se encuentra en diálisis, tienen una mayor tasa de eventos cardiovasculares y riesgo de fracturas, debido en gran parte a la calcificación vascular y la disminución de la densidad ósea mineral. En estos pacientes, se ha demostrado una disminución de los niveles de diferentes vitaminas, entre los cuales se encuentra la vita-

mina K¹, la cual al parecer tiene implicaciones en la disminución de la calcificación vascular y en la salud ósea de los pacientes². Por tanto, parece lógico pensar que la suplementación de vitamina K en estos pacientes tendrá efectos beneficiosos al disminuir la calcificación y mantener la densidad mineral ósea. No obstante, este estudio, siguiendo la misma línea que otros publicados anteriormente^{3,4}, no ha conseguido demostrar dichos beneficios en la práctica clínica. Por tanto, de acuerdo con todo lo anterior, no parece que haya evidencia suficiente para recomendar la suplementación de vitamina K en pacientes en diálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Metabolismo óseo-mineral

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Hemodiálisis. Densidad mineral ósea. Vitamina K. Fracturas

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2013;5:4390-8.
2. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Ann Rev Nutr*. 2009;29:89-110.
3. Holden RM, Booth SL, Zimmerman D, Moist L, Norman PA, Day AG, et al. Inhibit progression of coronary artery calcification with vitamin K in hemodialysis patients (the iPACK-HD study): a randomized, placebo-controlled multi-center, pilot trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:746-56. doi: 10.1093/ndt/gfac191. PMID: 35641194; PMCID: PMC9976736.
4. Levy-Schousboe K, Frimodt-Møller M, Hansen D, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, et al. Vitamin K supplementation and arterial calcification in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial. *Clin Kidney J*. 2021;14:2114-23. doi: 10.1093/ckj/sfab017. PMID: 34476095; PMCID: PMC8406073.