

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanm.cazorla.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:juanm.cazorla.sspa@juntadeandalucia.es) (J.M. Cazorla López).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.008>

## Carta al Director

# Nueva información sobre interacciones de captosres de fósforo con la vitamina K

## New information on phosphate binder interactions with vitamin K

Sr. Director:

Recientemente publicamos en la revista NEFROLOGÍA un editorial para llamar la atención sobre un aspecto poco conocido con relación a los captosres del fósforo, concretamente el de sus potenciales interacciones farmacológicas<sup>1</sup>. En dicho artículo subrayábamos que sevelámero puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles D, E, K y ácido fólico (según ficha técnica), aunque con discutible repercusión clínica. Estos datos procedentes de la ficha técnica fueron obtenidos a partir de estudios preclínicos experimentales en ratas, perros y estudios *in vitro*.

En los últimos años, se ha puesto de relevancia la distinción entre la vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona o fitomenadiona) y las vitaminas K<sub>2</sub> (menaquinonas) y, en la comunidad nefrológica, estas vitaminas han ganado importancia al conocerse que la deficiencia de vitamina K es muy frecuente en pacientes renales, especialmente en tratamiento renal sustitutivo<sup>2</sup>. Este déficit de vitamina K limitaría la activación postranslacional por carboxilación y fosforilación de múltiples proteínas relacionadas con la inhibición de la calcificación (K-alcificación) vascular (osteocalcina, Bone-Gla protein, Matrix-Gla protein [MGP], entre otras proteínas vitamina-K dependientes), más allá de sus efectos en las clásicas vías de la coagulación (K-oagulación)<sup>2</sup>. Por lo tanto, al ser la vitamina K un cofactor importante para la activación de estas proteínas, su defecto produce un aumento de formas inactivas (no carboxiladas y defosforiladas)<sup>2</sup>, siendo la vitamina K<sub>2</sub> el cofactor preferido para la carboxilación de la MGP (inhibidor tisular de la calcificación vascular)<sup>3</sup>. De este modo, estudios muy recientes (incluidos en la figura 1 de la publicación) subrayaban que sevelámero (al igual que oxihidróxido sucroférico [OHS] y a diferencia de carbonato de lantano) no parecía tener interacciones con la vitamina K<sub>2</sub><sup>3</sup>. Este dato procedía de la publicación de Neradova et al.<sup>3</sup> en la que se había descrito que OHS y sevelámero no se unían a la vitamina K<sub>2</sub> *in vitro*, tanto en presencia como en ausencia de fosfato en la solución.

Sin embargo, un estudio posterior en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplantados)<sup>4</sup> ha analizado por primera vez en humanos el impacto de los captosres de fósforo en el estatus de la vitamina K. Estos autores midieron la MGP no carboxilada y defosforilada (MGP inactiva), con una técnica validada y estandarizada, y que refleja mejor el estatus de vitamina K que la «simple» medición de MGP no carboxilada<sup>5</sup>. Este estudio mostró una asociación entre monoterapia con sevelámero y niveles más elevados de MGP no carboxilada y defosforilada (inactiva) tras ajustar por edad, sexo y uso de vitamina K, sugiriendo un posible empeoramiento del estatus de vitamina K con este captor de fósforo, con la potencial repercusión negativa sobre la progresión de la calcificación vascular en estos pacientes<sup>6</sup>. No obstante, como hemos señalado con anterioridad, estas interacciones con vitaminas tienen una discutible repercusión clínica. Por ejemplo, no se describen interacciones significativas en ninguna de las fichas técnicas de sevelámero, lantano u OHS (en voluntarios sanos al menos) con warfarina (anti-vitamina K, siendo acenocumarol nuestro habitual equivalente). Por otra parte, varios estudios y/o metaanálisis (aunque no de modo uniforme) describen atenuación de la progresión de calcificación vascular/valvular y mejoras de supervivencia en diálisis con el uso de quelantes no cálcicos en general y sevelámero (del que se dispone de mayor experiencia y más prolongada), en particular<sup>7-9</sup>.

Dada la creciente notoriedad adquirida por el frecuente uso de agentes anti-vitamina K como anticoagulantes en pacientes con ERC, el potencial uso de vitamina K en pacientes renales<sup>10</sup> y/o la irrupción con posibles ventajas de los nuevos anticoagulantes orales directos (NACO)<sup>10</sup>, independientes de vitamina K, creemos relevante destacar que esta nueva información podría tener interés clínico en la elección del uso de los captosres de fósforo, la prescripción concomitante con acenocumarol y, desde luego, deberá también tenerse en cuenta en el diseño y valoración de estudios clínicos, actuales y futuros.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

J.B. ha recibido honorarios por conferencias de Abbvie, Amgen, Genzyme y Shire, así como por consultorías de Abbvie, Amgen, Vifor/Fresenius-Renal Pharma, Chugai, Medice y Genzyme/Sanofi. J.F.N.G. ha recibido honorarios por conferencias y/o consultorías de Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Genzyme, Sanofi, Servier, Shir y Vifor/Fresenius-Renal Pharma. I.D. ha recibido honorarios por colaboración científica con Vifor/Fresenius-Renal Pharma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bover J, Navarro-González JF, Arenas MD, Torregrosa V, Tamargo Menéndez J, de Francisco AL, et al. Interacciones farmacológicas de los captadores del fósforo. *Nefrología*. 2018;38:573-8.
2. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:568-75.
3. Neradova A, Schumacher SP, Hubeek I, Lux P, Schurgers LJ, Vervloet MG. Phosphate binders affect vitamin K concentration by undesired binding, an in vitro study. *BMC Nephrol*. 2017;18:149.
4. Jansz TT, Neradova A, van Ballegooijen AJ, Verhaar MC, Vervloet MG, Schurgers LJ, et al. The role of kidney transplantation and phosphate binder use in vitamin K status. *PLoS One*. 2018;13:e0203157.
5. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood TH, Landewé RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost*. 2010;104:811-22.
6. Bover J, Ureña-Torres P, Górriz JL, Lloret MJ, da Silva I, Ruiz-García C, et al. Cardiovascular calcifications in chronic kidney disease: Potential therapeutic implications. *Nefrología*. 2016;36:597-608.
7. Wang C, Liu X, Zhou Y, Li S, Chen Y, Wang Y, et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10:e0133938.
8. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268-77.
9. Spoendlin J, Paik JM, Tsacogianis T, Kim SC, Schneeweiss S, Desai RJ. Cardiovascular Outcomes of Calcium-Free vs Calcium-Based Phosphate Binders in Patients 65 Years or Older With End-stage Renal Disease Requiring Hemodialysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:741-9.
10. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1683-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx322>.

Jordi Bover<sup>a,\*</sup>, Juan Francisco Navarro-González<sup>b</sup>  
e Iara daSilva<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, IIB Sant Pau, RedinRen, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, REDinREN, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jbover@fundacio-puigvert.es](mailto:jbover@fundacio-puigvert.es) (J. Bover).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.10.001>