

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA K2 SOBRE EL RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Nasazzi Doddi, Paula;¹ López Bertero, Rodrigo Javier;² Brance, María Lorena;^{2,3,4} Lombarte, Mercedes;^{2,4} Pellizzón, Noelia Andrea;³ Brun, Lucas R;^{2,4} Ramírez Stieben, Luis Agustín.^{1,2,3}

1. Department of Thyroid and Parathyroid, Grupo Gamma, Rosario, Argentina. 2. Bone Biology Laboratory, Faculty of Medical Sciences, National University of Rosario, Rosario, Argentina. 3. Center for Rheumatology and Bone Diseases, Rosario, Argentina. 4. National Council of Scientific and Technical Research (CONICET), Rosario, Argentina.

INFO ARTÍCULO

Palabras clave:

vitamina K2, osteoporosis posmenopáusica, fractura vertebral, revisión sistemática, metanálisis.

RESUMEN

La vitamina K2 ha sido propuesta como un posible modulador del metabolismo óseo por su papel en la γ -carboxilación de la osteocalcina. Sin embargo, su efecto sobre el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis continúa siendo incierto. Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el efecto de la vitamina K2 sobre fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Dos revisores realizaron en forma independiente la selección de estudios, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2. Se incluyeron estudios que compararon vitamina K2 versus control, o vitamina K2 añadida a un tratamiento de base idéntico en ambos grupos. El desenlace principal fue la fractura vertebral incidente. La síntesis cuantitativa se realizó mediante modelo de efectos aleatorios y se expresó como riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Resultados: se identificaron 46 registros, de los cuales 2 ensayos clínicos aleatorizados cumplieron criterios para la síntesis cuantitativa. El metanálisis mostró que la suplementación con vitamina K2 no redujo significativamente el riesgo de fractura vertebral en comparación con

el control (RR 1,04; IC 95%: 0,87-1,23). No se observó heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos ($I^2 = 0,0\%$). Conclusión: la evidencia disponible no demuestra un efecto significativo de la vitamina K2 sobre la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, se requieren estudios adicionales, de mayor calidad metodológica y tamaño muestral, para definir su posible papel clínico.

Recibido: 22 de abril de 2026

Aceptado: 27 de mayo de 2026

EFFECT OF VITAMIN K2 SUPPLEMENTATION ON VERTEBRAL FRACTURE RISK IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ARTICLE INFO

Keywords:

vitamin K2, postmenopausal osteoporosis, vertebral fracture, systematic review, meta-analysis.

ABSTRACT

Vitamin K2 has been proposed as a potential modulator of bone metabolism because of its role in osteocalcin γ -carboxylation. However, its effect on fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis remains uncertain. Materials and methods: we conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the effect of vitamin K2 on vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Search was performed in PubMed/MEDLINE and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Two reviewers independently screened studies, extracted data, and assessed risk of bias using the RoB 2 tool. Eligible studies compared vitamin K2 versus control, or vitamin K2 added to the same background therapy in both groups. The primary outcome was incident vertebral fracture. Quantitative synthesis was performed using a random-effects model and expressed as risk ratio (RR) with 95% confidence interval (95% CI). Results: a total of 46 records were identified, and 2 randomized controlled trials met the criteria for quantitative synthesis. Meta-analysis showed that vitamin K2 supplementation did not significantly reduce vertebral fracture risk compared with control (RR 1.04; 95% CI 0.87-1.23). No statistical heterogeneity was observed across studies ($I^2 = 0.0\%$). Conclusion: available evidence does not demonstrate a significant effect of vitamin K2 in reducing vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. However, further studies with larger sample sizes and higher methodological quality are needed to better define its clinical role.

Received: April 22, 2026

Accepted: May 27, 2026

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis posmenopáusica es una enfermedad metabólica del hueso caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura, lo que incrementa la fragilidad esquelética y el riesgo de fracturas. Su impacto sanitario es considerable: se estima una prevalencia global cercana al 18,3%, mayor en mujeres que en varones, y la baja densidad mineral ósea contribuye de manera sustancial a discapacidad, hospitalizaciones, deterioro funcional y mortalidad prematura [1,2]. En este contexto, la prevención de fracturas constituye uno de los principales objetivos terapéuticos.

El remodelado óseo depende del equilibrio entre formación y resorción, y los marcadores bioquímicos de recambio óseo permiten evaluar de manera dinámica estos procesos y monitorizar la respuesta al tratamiento [3]. En los últimos años, la vitamina K ha despertado interés en el campo de la salud ósea por su papel biológico más allá de la coagulación. La vitamina K comprende dos formas naturales principales: la vitamina K1 (filoquinona) y la vitamina K2 (menaquinona), las cuales difieren en sus fuentes, biodisponibilidad y actividad biológica [4,5]. Dentro de la vitamina K2, la menatetreno-na (MK-4) y la menaquinona-7 (MK-7) han sido las formulaciones más estudiadas. Desde el punto de vista mecanístico, la vitamina K2 actúa como cofactor de la γ -glutamyl carboxilasa y favorece la γ -carboxilación de proteínas dependientes de vitamina K, entre ellas la osteocalcina (OC), proceso necesario para su adecuada unión a la hidroxiapatita y para la mineralización ósea [5-7]. Además, se ha propuesto que puede modular la expresión génica relacionada con la matriz extracelular, la diferenciación osteoblástica y la actividad osteoclástica, incluyendo vías mediadas por SXR/PXR, osteoprotegerina y RANKL/NF- κ B [6-8].

Los estudios observacionales han sugerido una asociación entre bajo consumo de vitamina K, menores niveles circulantes de esta vitamina o concentraciones elevadas de osteocalcina subcarboxilada (ucOC) y un mayor riesgo de fractura, particularmente de cadera [9,10].

Sin embargo, estas asociaciones no permiten establecer causalidad y podrían reflejar factores de confusión residuales, incluyendo patrones dietarios globalmente más saludables, así como otros determinantes del riesgo óseo no adecuadamente controlados. Por ello, la evaluación del efecto de la suplementación con vitamina K sobre desenlaces clínicamente relevantes requiere evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados.

Hasta el momento, los resultados de los ensayos y metanálisis han sido inconsistentes. Algunas síntesis previas sugirieron que la vitamina K podría ejercer efectos favorables sobre la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar o incluso reducir fracturas en determinados contextos, especialmente en ensayos japoneses con MK-4 [11,12]. Sin embargo, varios estudios posteriores de mayor tamaño no confirmaron de manera consistente un beneficio antifractura, y los resultados con MK-7 en poblaciones no japonesas también han sido variables [13,14]. Más recientemente, algunas revisiones sistemáticas han mostrado que la suplementación con vitamina K2 puede mejorar marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, en particular aumentar la osteocalcina total y reducir la osteocalcina subcarboxilada, lo que respalda un efecto biológico sobre el recambio óseo [15,16].

En consecuencia, la evidencia disponible aún no permite establecer con certeza un efecto antifractura de la vitamina K2 en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Esta heterogeneidad probablemente esté relacionada con diferencias en la formulación utilizada, la dosis, las cointervenciones, la duración del tratamiento, el estado basal de vitamina K y calcio/vitamina D, así como con limitaciones metodológicas de los estudios disponibles [5,12,15,16]. En este contexto, resulta pertinente realizar una revisión sistemática y metanálisis centrados específicamente en vitamina K2 y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas, con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible y estimar su posible efecto sobre este desenlace clínicamente relevante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con vitamina K2 sobre la incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusias. El estudio siguió recomendaciones metodológicas internacionales para revisiones sistemáticas y metanálisis, y se informó de acuerdo con la declaración PRISMA 2020 [17].

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) desde su inicio hasta 31 de marzo de 2026. Se utilizaron estrategias sensibles basadas en términos MeSH y texto libre relacionados con vitamina K2 y sus sinónimos, incluyendo *vitamin K2*, *menaquinone*, *menatetrenone*, *menaquinone-4*, *menaquinone-7*, *MK-4* y *MK-7*, combinados con términos vinculados a osteoporosis, posmenopausia, fracturas osteoporóticas y ensayos clínicos aleatorizados. Se aplicaron restricciones de idioma a publicaciones en inglés y español. Además, se revisaron manualmente las referencias de los estudios relevantes y de revisiones previas para identificar trabajos potencialmente omitidos.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

1. **Diseño:** ensayos clínicos aleatorizados.
2. **Población:** mujeres posmenopáusias con osteoporosis.
3. **Intervención:** vitamina K2, administrada como menatetrenona (MK-4), menaquinona-7 (MK-7) u otra formulación de vitamina K2.
4. **Comparador:** placebo, ausencia de vitamina K2, o tratamiento de base idéntico en ambos grupos, de modo que la única diferencia entre brazos fuera la exposición a vitamina K2.

5. **Desenlace:** incidencia de fracturas osteoporóticas, vertebrales y/o no vertebrales.

Se excluyeron estudios observacionales, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metanálisis, protocolos, registros de ensayos sin resultados publicados, análisis secundarios sin datos comparativos utilizables y estudios que evaluaran exclusivamente desenlaces subrogados, como densidad mineral ósea, marcadores bioquímicos de remodelado óseo, microarquitectura o geometría ósea, sin informar eventos de fractura. También se excluyeron estudios con comparadores activos no equivalentes que no permitieran aislar el efecto independiente de la vitamina K2 sobre el riesgo de fractura.

Selección de estudios

Se utilizó la plataforma Rayyan® para la gestión de los registros y el cribado de títulos y resúmenes. Tras la eliminación de duplicados, dos revisores evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes identificados en la búsqueda. Los textos completos de los artículos potencialmente elegibles fueron revisados en forma independiente por dos revisores. Las discrepancias se resolvieron por consenso y, cuando fue necesario, mediante la intervención de un tercer revisor.

Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada de manera independiente por dos revisores mediante un formulario estandarizado. Se recopilaron las siguientes variables: características de los estudios, características basales de la población incluida, detalles de la intervención y del comparador, cointervenciones relevantes –incluido el calcio cuando estuvo claramente protocolizado–, definiciones de fractura y métodos de detección o confirmación, duración del seguimiento y pérdidas durante el seguimiento. Para la síntesis cuantitativa, se priorizó la extracción de datos dicotómicos crudos.

Desenlaces

El desenlace principal fue la incidencia de fracturas osteoporóticas durante el seguimiento. Cuando la información estuvo disponible, se consideró como desenlace preferente la incidencia de fracturas vertebrales, dado que fue el evento reportado con mayor frecuencia en los estudios elegibles. Los desenlaces secundarios incluyeron fracturas no vertebrales y otros eventos de fractura clínicamente reportados, siempre que pudieran extraerse de manera comparable entre grupos.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta RoB 2 (*risk of bias*) para ensayos aleatorizados, considerando los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, desvíos de la intervención, datos incompletos de desenlaces, medición del desenlace y selección del resultado informado [18]. Cada estudio fue clasificado como de bajo riesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo de sesgo.

Síntesis de datos y análisis estadístico

La síntesis cuantitativa se realizó únicamente cuando los estudios presentaron comparaciones clínicamente compatibles y datos de fractura extraíbles de forma utilizable. Para cada ensayo se calcularon medidas de efecto para variables dicotómicas utilizando riesgo relativo (RR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Dada la heterogeneidad esperable en las poblaciones, formulaciones de vitamina K2, cointervenciones y duración del seguimiento, se planificó un modelo de efectos aleatorios para el metanálisis.

La heterogeneidad estadística se exploró mediante la prueba de Cochran y se cuantificó con el estadístico I^2 . Cuando el número de estudios fue insuficiente para una estimación robusta de heterogeneidad o para explorar sesgo de publicación, los resultados se interpretaron de manera descriptiva y con cautela. No se realizó evaluación formal de sesgo de publicación mediante gráfico en embudo

o pruebas de asimetría debido al escaso número de estudios incluidos. Todos los análisis se realizaron en R (paquete *meta*)¹³. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Manejo de comparadores activos

Los estudios que compararon vitamina K2 contra un comparador activo antiosteoporótico no equivalente fueron considerados elegibles para revisión cualitativa, pero fueron excluidos del metanálisis principal cuando dicha comparación impedía aislar el efecto independiente de la vitamina K2. En cambio, los ensayos en los que ambos grupos compartían un tratamiento de base idéntico y la única diferencia era la adición de vitamina K2 fueron considerados apropiados para la síntesis cuantitativa.

Dado el número limitado de estudios y la variabilidad en el diseño de los ensayos, no se planificaron análisis de subgrupos ni meta-regresión. Asimismo, debido al reducido número de ensayos incluidos en la síntesis cuantitativa, los resultados del metanálisis se consideraron exploratorios y generadores de hipótesis, más que concluyentes.

RESULTADOS

Se identificaron 46 registros en total mediante búsqueda en bases de datos: 26 en PubMed y 20 en CENTRAL (Cochrane Library). Luego de eliminar 10 registros duplicados, se identificaron 36 registros únicos para el cribado por título y resumen. En esta etapa se excluyeron 32 registros por al menos una de las siguientes razones: artículos de revisión, revisiones sistemáticas o metanálisis; protocolos; registros de ensayo o publicaciones secundarias; población no elegible; intervención no elegible; comparadores no pertinentes; y estudios centrados en desenlaces subrogados sin datos utilizables de fracturas incidentes. Se evaluaron 4 artículos en texto completo para elegibilidad. De ellos, 2 estudios fueron excluidos: 1 por utilizar un comparador activo no elegible que no permitía aislar el efecto independiente de la vitamina K2 so-

bre fracturas (menatetrenona vs. etidronato) y 1 por no reportar datos utilizables de fracturas incidentes para la síntesis cuantitativa, pese a evaluar suplementación con vitamina K en mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con bisfosfonatos. Finalmente, 2 estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados en la revisión sistemática y en la síntesis cuantitativa (Figura 1) [13,19].

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron 2 ensayos clínicos aleatorizados, ambos realizados en Japón, que evaluaron el efecto de la vitamina K2 en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Las características principales de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1. Uno de los estudios comparó calcio solo versus calcio más menatetrenona en una cohorte multicéntrica de gran tamaño, con 36 meses de tratamiento y 12 meses adicionales de seguimiento, mien-

tras que el otro comparó risedronato solo versus risedronato más menatetrenona durante 12 meses en una cohorte de menor tamaño [13,19]. En ambos casos, la formulación utilizada fue menatetrenona (vitamina K2, MK-4) en una dosis de 45 mg/día. En conjunto, los dos estudios incluyeron 4479 mujeres aleatorizadas. Sin embargo, para la síntesis cuantitativa del desenlace fractura se utilizaron los datos efectivamente reportados para los participantes evaluables en cada estudio, ya que uno de los ensayos informó los resultados de fracturas en la subpoblación con evaluación radiográfica disponible y el otro los refirió en los pacientes con seguimiento a 12 meses.

Resultados de fracturas

Los datos utilizados para la síntesis cuantitativa se presentan en la Tabla 2. En el estudio de Inoue et al., el desenlace principal fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales durante

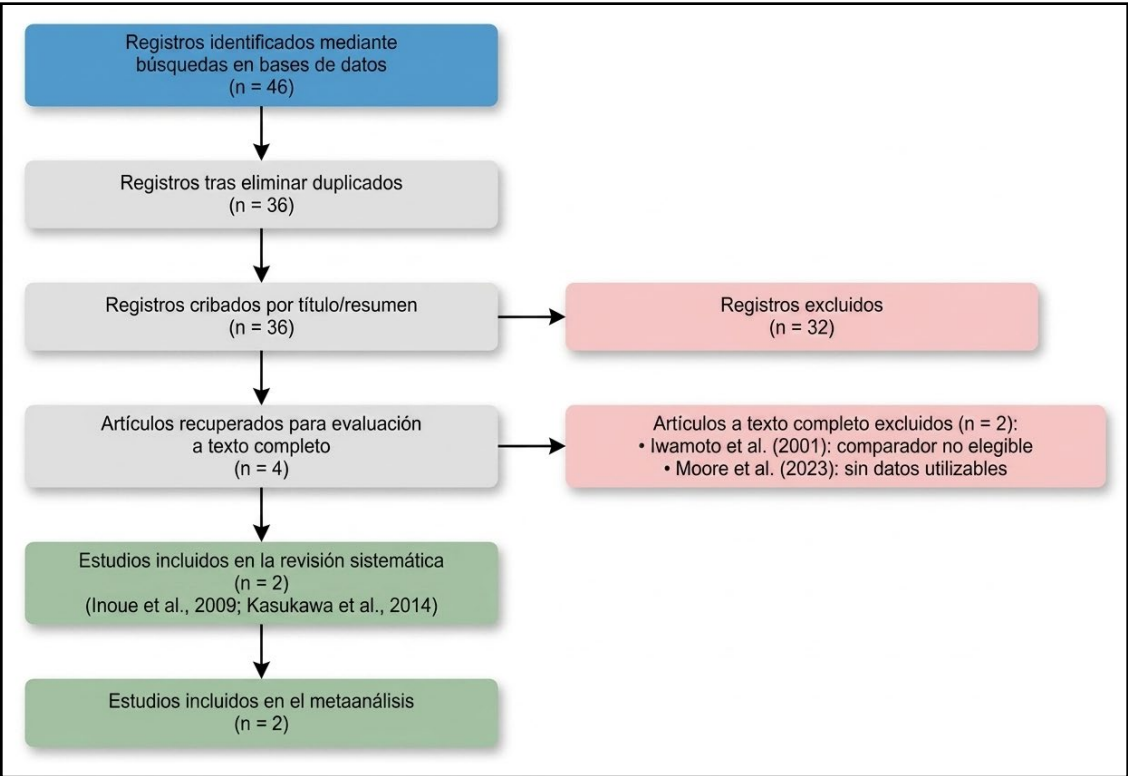


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Seguimiento	Desenlace de fractura
Inoue et al., 2009 [13]	Japón	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con evaluación ciega de radiografías y DMO	Mujeres posmenopáusicas ≥ 50 años con osteoporosis primaria; randomizadas luego de estratificación por presencia/ausencia de fracturas vertebrales basales	Calcio + menatetrenona 45 mg/día	Calcio solo	36 meses de tratamiento + 12 meses adicionales de seguimiento	Primario: nuevas fracturas vertebrales. Secundario: nuevas fracturas clínicas
Kasukawa et al., 2014 [19]	Japón	Estudio prospectivo, abierto, aleatorizado	Mujeres > 60 años con osteoporosis posmenopáusica; sin tratamiento previo para osteoporosis	Risedronato 17,5 mg/semana + menatetrenona 45 mg/día	Risedronato 17,5 mg/semana	12 meses	Incidencia de fracturas vertebrales a 6 y 12 meses

Notas: en Inoue et al., la osteoporosis se definió según criterios japoneses, combinando fractura vertebral radiográfica y/o DMO de columna lumbar según presencia basal de fracturas. En Kasukawa et al., la osteoporosis se definió por DMO de antebrazo con *T-score* $< -2,5$ para mujeres japonesas.

36 meses [13]. En la población evaluada para este desenlace se registraron 227 eventos entre 1619 pacientes en el grupo tratado con calcio más menatetrenona y 223 eventos entre 1638 pacientes en el grupo tratado con calcio solo. Los autores informaron que no hubo diferencias significativas entre grupos en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el análisis global.

En el estudio de Kasukawa et al., el desenlace de interés fue también la incidencia de fracturas vertebrales [19]. A los 12 meses se observaron 4

pacientes con fractura vertebral incidente entre 26 evaluadas en el grupo tratado con risedronato más menatetrenona y 3 entre 29 evaluadas en el grupo tratado con risedronato solo. Tampoco en este ensayo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para este desenlace.

En consecuencia, aunque ambos estudios evaluaron vitamina K2 en contextos terapéuticos diferentes, los dos aportaron datos comparables sobre fracturas vertebrales inci-

Tabla 2. Datos de fractura utilizables para la síntesis cuantitativa principal

Estudio	Momento de evaluación	Grupo vitamina K2 (eventos/n)	Grupo control (eventos/n)	Tipo de evento usado	Observación metodológica
Inoue et al., 2009 [13]	36 meses	227/1619	223/1638	Pacientes con nueva fractura vertebral	Se usaron los pacientes evaluados para fracturas vertebrales, no todos los randomizados
Kasukawa et al., 2014 [19]	12 meses	4/26	3/29	Pacientes con fractura vertebral incidente	Análisis por casos disponibles al mes 12; no hay dato ITT de fracturas

Abreviaturas: K2: vitamina K2; n: número de participantes; ITT: intención de tratar.

dentos, que constituyeron la base del análisis cuantitativo principal. La mayor parte del peso clínico y numérico de la evidencia provino del estudio de Inoue et al., mientras que el ensayo de Kasukawa et al. aportó una muestra considerablemente menor y con pérdidas de seguimiento más marcadas. Estas diferencias deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados combinados. La Tabla 2 resume los eventos y denominadores empleados para el metanálisis.

Riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se muestra en la Tabla 3. En el estudio de Inoue et al., la aleatorización centralizada y la evaluación ciega de las radiografías constituyen fortalezas metodológicas; sin embargo, la diferencia entre el número de pacientes aleatorizados, la población de eficacia y la población finalmente evaluada para fracturas introduce preocupación por datos faltantes, por lo que el juicio global preliminar fue de alto riesgo de sesgo [13].

En el estudio de Kasukawa et al., el carácter abierto del ensayo, la escasa información sobre el procedimiento de aleatorización y la importante pérdida de seguimiento al mes 12 también motivaron un juicio global preliminar de alto riesgo de sesgo [19]. A pesar de ello, ambos estudios utilizaron definiciones explícitas de fractura vertebral y aportaron datos clínicamente relevantes para la pregunta de investigación. La Tabla 3 resume la evaluación por dominios y el juicio global para cada ensayo.

Resultados de la síntesis cuantitativa

La síntesis cuantitativa mostró que la suplementación con vitamina K2 no se asoció con una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral en comparación con el control (RR 1,04; IC 95%: 0,87-1,23), como se observa en la Figura 2. No se evidenció heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos ($I^2=0,0\%$; $\tau^2=0$; $p=0,6097$). El análisis estuvo fuertemente influido por el estudio de mayor tamaño, que aportó la mayor parte del peso estadístico.

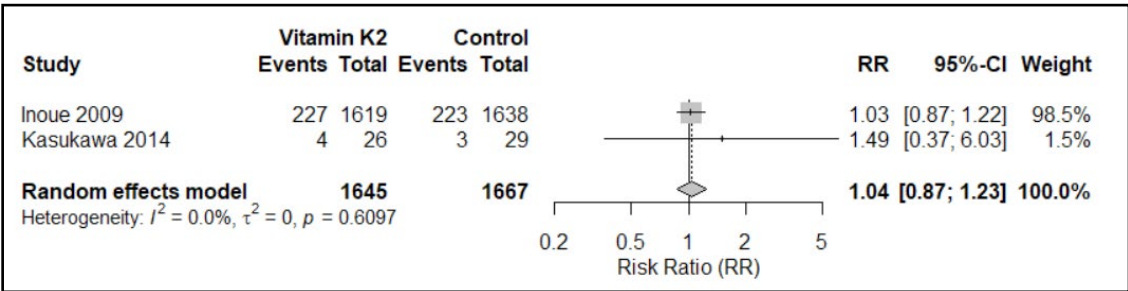


Figura 2. Forest plot del metanálisis del riesgo de fractura vertebral con vitamina K2 versus control. La suplementación con vitamina K2 no redujo significativamente el riesgo de fractura vertebral en comparación con el control (RR 1,04; IC 95% 0,87-1,23). El rombo representa la estimación combinada por modelo de efectos aleatorios. No se observó heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2=0,0\%$; $p=0,6097$).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3. Riesgo de sesgo preliminar (RoB 2, versión resumida)

Estudio	Aleatorización	Desvíos de la intervención	Datos faltantes	Medición del desenlace	Reporte selectivo	Juicio global preliminar
Inoue et al., 2009 [13]	Bajo riesgo	Algunas preocupaciones	Alto riesgo	Bajo riesgo	Algunas preocupaciones	Alto riesgo
Kasukawa et al., 2014 [19]	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Alto riesgo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Alto riesgo

DISCUSIÓN

En este metanálisis, la suplementación con vitamina K2 no se asoció con una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La estimación combinada se ubicó muy próxima al valor nulo y sin heterogeneidad estadística relevante, lo que sugiere que, con la evidencia actualmente disponible, no puede demostrarse un beneficio antifractura vertebral de la vitamina K2 en esta población. Este hallazgo es concordante con revisiones previas que, aun señalando posibles efectos favorables sobre desenlaces intermedios, concluyeron que el efecto de la menatetrenona sobre el riesgo de fractura seguía siendo incierto [12,20].

El resultado global de nuestro análisis estuvo fuertemente determinado por el estudio de Inoue et al., el ensayo de mayor tamaño incluido, que tampoco mostró reducción significativa de nuevas fracturas vertebrales a 36 meses ni de fracturas clínicas a 48 meses en el análisis global [13]. No obstante, ese estudio describió señales de posible beneficio en subgrupos con osteoporosis más avanzada, particularmente en mujeres con al menos cinco fracturas vertebrales basales, además de una menor pérdida de talla en ciertos subgrupos de mayor riesgo [13]. En la misma línea, Kasukawa et al. tampoco observaron diferencias en la incidencia de fracturas vertebrales al comparar risedronato solo versus risedronato más menatetrenona, pese a que la combinación produjo una reducción más marcada de ucOC y de la razón ucOC/OC [19]. En conjunto, estos datos sugieren que la mejoría en biomarcadores de vitamina K no necesariamente se traduce en una reducción demostrable de fracturas.

Nuestros resultados difieren de los informados por Ma et al., quienes concluyeron que la vitamina K2 podría reducir el riesgo de fractura tras análisis de sensibilidad [21]. Sin embargo, esa conclusión estuvo fuertemente condicionada por la exclusión del estudio de Inoue et al., precisamente el ensayo de mayor tamaño muestral y con seguimiento más prolongado entre los disponibles [13]. Desde una perspectiva metodológica, esta decisión merece cautela, ya

que la remoción del estudio más robusto puede modificar de manera sustancial la estimación combinada y favorecer una sobreinterpretación del beneficio. Por ello, más que invalidar ese estudio por heterogeneidad, dichos hallazgos sugieren que el efecto de la vitamina K2 podría ser, en todo caso, dependiente del perfil de riesgo basal, y no un beneficio antifractura uniforme en la población general de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Estudios recientes han destacado discordancias entre cambios bioquímicos y desenlaces clínicos. La revisión sistemática y metanálisis de Zhang et al. mostró que la vitamina K2 mejora marcadores de remodelado óseo, en particular incrementando osteocalcina total y reduciendo ucOC, lo que respalda un efecto biológico sobre la carboxilación de la osteocalcina y el metabolismo óseo [16]. Sin embargo, esos cambios no implican de manera automática un beneficio clínico sobre DMO o fracturas. De modo similar, Moore et al. no encontraron un efecto aditivo claro de la suplementación con vitamina K sobre la DMO ni sobre los marcadores de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ya tratadas con bisfosfonatos, calcio y/o vitamina D, observando solo modificaciones modestas en algunos parámetros de geometría de cadera [23]. Estos hallazgos son consistentes con nuestros resultados y apoyan la hipótesis de que la vitamina K2 puede ejercer efectos biológicos detectables sobre marcadores intermedios, pero con impacto antifractura limitado o difícil de demostrar cuando se agrega a terapias antirresortivas eficaces.

Otro aspecto para considerar es que nuestro metanálisis incluyó únicamente estudios que permitían aislar razonablemente el efecto de la vitamina K2, es decir, comparaciones en las que la única diferencia sustancial entre brazos era la exposición a menatetrenona. En consecuencia, algunos estudios con comparadores activos, como el ensayo de Jiang et al. frente a alfacalcidol, no fueron incorporados a la síntesis cuantitativa principal. Aun así, ese trabajo resulta informativo, ya que mostró reducciones más marcadas de OC y ucOC con menatetrenona, pero sin diferencias claras en fracturas, reforzan-

do nuevamente la idea de un efecto más consistente sobre desenlaces bioquímicos que sobre eventos clínicos duros [22].

Nuestros hallazgos deben interpretarse a la luz de varias limitaciones. En primer lugar, la evidencia cuantitativa se basó en solo dos ensayos, uno de ellos claramente dominante por su tamaño muestral. En segundo lugar, ambos estudios incluidos fueron realizados en población asiática y utilizaron MK-4, lo que limita la extrapolación a otras poblaciones y a otras formulaciones de vitamina K2, como MK-7. En tercer lugar, uno de los ensayos tuvo pérdidas de seguimiento relevantes y el otro fue abierto, aunque con evaluación ciega de fracturas, lo que introduce incertidumbre metodológica. Finalmente, es posible que el efecto de la vitamina K2 sea más evidente en subgrupos específicos, como pacientes con osteoporosis más avanzada, mayor carga de fracturas prevalentes o alteraciones basales del estado de vitamina K, hipótesis que no pudo evaluarse adecuadamente con los datos disponibles [13, 19, 20].

En suma, nuestros resultados no respaldan un efecto antifractura vertebral significativo de la vitamina K2 en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. No obstante, la consistencia de los efectos sobre uOC y otros marcadores sugiere que la vitamina K2 conserva interés biológico y que su posible utilidad clínica podría depender del contexto de uso, la población tratada y la presencia de déficit basal. Serán necesarios ensayos aleatorizados de mayor tamaño, con

desenlaces de fractura como objetivo primario, seguimiento prolongado y mejor caracterización del estado basal de vitamina K, para definir con mayor precisión su papel en la terapéutica de la osteoporosis [16,20,23].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

PND, RJLB y NAP participaron en la búsqueda bibliográfica y la selección de los estudios. ML y MLB realizaron la extracción de los datos. LARS concibió la idea del estudio, desarrolló el diseño metodológico, realizó el análisis estadístico y la interpretación de los resultados, y participó en la redacción y revisión del manuscrito. LRB contribuyó a la interpretación de los resultados, la revisión crítica del contenido intelectual y la supervisión académica. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial ni de organizaciones sin fines de lucro.

Consideraciones éticas

Por tratarse de una revisión sistemática y metanálisis basada exclusivamente en datos previamente publicados, sin participación directa de seres humanos ni acceso a información individual identificable, no fue necesaria la aprobación por un comité de ética ni la obtención de consentimiento informado.

REFERENCIAS

1. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16:609. doi: 10.1186/s13018-021-02772-0.
2. Dong Y, Kang H, Peng R, Song K, Guo Q, Guan H, et al. Global, regional, and national burden of low bone mineral density from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:870905. doi: 10.3389/fendo.2022.870905.
3. Brown JP, Don-Wauchope A, Douville P, Albert C, Vasikaran SD. Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem.* 2022; 109-110:1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.09.002.
4. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr.* 1998; 128(5):785-8. doi: 10.1093/jn/128.5.785.
5. Beulens JWJ, Booth SL, van den Heuvel EGHM, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health.

- Br J Nutr. 2013; 110(8):1357-68. doi: 10.1017/S0007114513001013
6. Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Sato T, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. J Biol Chem. 2006; 281(25):16927-34. doi: 10.1074/jbc.M600896200.
7. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. Annu Rev Nutr. 2009; 29:89-110. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141217.
8. Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, Alexander J. The importance of vitamin K and the combination of vitamins K and D for calcium metabolism and bone health: a review. Nutrients. 2024; 16(15):2420. doi: 10.3390/nu16152420.
9. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. Am J Clin Nutr. 1999; 69(1):74-9. doi: 10.1093/ajcn/69.1.74.
10. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. Am J Clin Nutr. 2000; 71(5):1201-8. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1201.
11. Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Miner Metab. 2012; 30(1):60-8. doi: 10.1007/s00774-011-0287-3.
12. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006; 166(12):1256-61. doi: 10.1001/archinte.166.12.1256.
13. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. J Bone Miner Metab. 2009; 27(1):66-75. doi: 10.1007/s00774-008-0008-8.
14. Knapen MHJ, Drummen NEA, Smit E, Vermeer C, Theuvsen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24(9):2499-507. doi: 10.1007/s00198-013-2325-6.
15. Xie C, Gong J, Zheng C, Zhang J, Gao J, Tian C, et al. Effects of vitamin K supplementation on bone mineral density at different sites and bone metabolism in the middle-aged and elderly population. Bone Joint Res. 2024; 13:750-63. doi: 10.1302/2046-3758.1312.BJR-2024-0053.R1.
16. Zhang Z, Li Y, Li J, Yuan Y, Liu K, Shi X. The effect of vitamin K2 supplementation on bone turnover biochemical markers in postmenopausal osteoporosis patients: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2025; 16:1703116. doi: 10.3389/fendo.2025.1703116.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019; 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
19. Kasukawa Y, Miyakoshi N, Ebina T, Aizawa T, Hongo M, Nozaka K, et al. Effects of risedronate alone or combined with vitamin K2 on serum undercarboxylated osteocalcin and osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2014; 32(3):290-297. doi: 10.1007/s00774-013-0490-5.
20. Su S, He N, Men P, Song C, Zhai S. The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2019; 30(6):1175-86. doi: 10.1007/s00198-019-04853-7.
21. Ma ML, Ma ZJ, He YL, Sun H, Yang B, Ruan BJ, et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Public Health. 2022; 10:979649. doi: 10.3389/fpubh.2022.979649.
22. Jiang Y, Zhang ZL, Zhang ZL, Zhu HM, Wu YY, Cheng Q, et al. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial. Clin Interv Aging 2014; 9:121-7. doi: 10.2147/CIA.S54107.
23. Moore AE, Dulnoan D, Voong K, Ayis S, Mangelis A, Gorska R, et al. The additive effect of vitamin K supplementation and bisphosphonate on fracture risk in post-menopausal osteoporosis: a randomized placebo controlled trial. Arch Osteoporos. 2023; 18(1):83. doi: 10.1007/s11657-023-01288-w.