

Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



REVISIÓN

La vitamina K como profilaxis para la enfermedad hemorrágica del recién nacido

J.E. Martín-López^{a,*}, A.M. Carlos-Gil^a, R. Rodríguez-López^b, R. Villegas-Portero^a,
L. Luque-Romero^c y S. Flores-Moreno^d

^a Servicio de Investigación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla, España

^b Servicio de Documentación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla, España

^c Servicio de Formación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla, España

^d Dirección de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla, España

Recibido el 12 de abril de 2010; aceptado el 17 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Vitamina K;
Fitomenadiona;
Hemorragia cerebral;
Recién nacido

Resumen

Objetivo: La administración de vitamina K inmediatamente después del nacimiento ha demostrado un descenso significativo de la incidencia de hemorragias neonatales, pero no existe evidencia suficiente que determine la forma de administración más adecuada. El objetivo de esta revisión es determinar la eficacia de la vitamina K administrada por vía oral frente a la vía intramuscular en la prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Métodos: Se realizó una revisión sistematizada de las principales bases de datos (Medline, Embase y Cochrane), entre otras sin limitación por fecha, idioma ni tipo de estudio. Los estudios seleccionados evaluaban la eficacia de la vitamina K. Se excluyeron aquellos estudios realizados en embarazadas, niños pretérmino o en pacientes afectados de alguna enfermedad. La validez de ensayos clínicos fue evaluada mediante herramientas CASPe para revisiones sistemáticas y ensayos clínicos.

Resultados: Los estudios incluidos fueron cuatro ensayos clínicos y una revisión sistemática. Únicamente dos estudios evaluaron aspectos clínicos en los cuales se observó un descenso en la incidencia de hemorragias en el recién nacido tras la profilaxis con vitamina K por vía intramuscular. Con respecto a la vía oral, diferentes estudios analizaron la eficacia de la vitamina K mediante la determinación de parámetros bioquímicos (factor X, índice y tiempo de protrombina, vitamina K₁ en plasma y antígeno de protrombina, entre otros) con resultados poco concluyentes en cuanto a la vía de administración y al número de dosis.

Conclusiones: Existe evidencia suficiente que apoye la eficacia de una dosis única de vitamina K vía intramuscular para prevenir la forma clásica de la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Para la forma tardía y la vía oral los resultados no son concluyentes dado que los estudios existentes utilizan indicadores bioquímicos de eficacia, los cuales no pueden correlacionarse con el estado de coagulación real del recién nacido por falta de evidencia científica.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esther.martin.lopez.sspa@juntadeandalucia.es (J.E. Martín-López).

KEYWORDS

Vitamin K;
Phytomenadione;
Cerebral
haemorrhage;
Newborn infant

Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding of the newborn**Abstract**

Background: The administration of vitamin K immediately after birth has shown a significant decrease in the incidence of newborn bleeding, but there is not enough evidence to determine the most appropriate method of administration. The objective of this review is to determine the effectiveness of orally administered vitamin K compared to the intramuscular route in the prevention of hemorrhagic disease of newborn (HDN).

Methods: We conducted a systematic review of the main databases (Medline, Embase and Cochrane, among others) without limitation by date, language or type of study. Selected studies evaluated the efficacy and safety of vitamin K. Excluded were studies in pregnant women in preterm infants or patients with pathology. The validity of these studies was assessed by CASPE tools for systematic reviews and clinical trials.

Results: Only two studies evaluated clinical aspects. They showed a reduction in the incidence of bleeding in the newborn after intramuscular prophylaxis with vitamin K. With regard to the oral route, different studies examined the effectiveness of vitamin K by determining biochemical parameters (factor X, prothrombin time and index, vitamin K1 in plasma and prothrombin antigen, among others) with inconclusive results regarding the route of administration and the number of doses.

Conclusions: There is sufficient evidence to support the effectiveness of a single intramuscular dose of vitamin K to prevent the classic form of HDN. With regard to late HDN and oral route, the results are inconclusive because the studies used biochemical indicators of effectiveness, which can not be correlated with the actual coagulation status of the newborn due to lack of scientific evidence.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN) se define como una coagulopatía adquirida secundaria a una deficiencia en los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X). Su diagnóstico se establece por la aparición de sangrado en el recién nacido con un tiempo de protrombina prolongado y un recuento plaquetario y niveles plasmáticos de fibrinógeno normales. Se confirma con la corrección inmediata del tiempo de protrombina y/o el cese de sangrado tras administrar vitamina K^{1,2}. Existen tres categorías definidas en función de la edad con la que se manifiesta la enfermedad^{1,3}:

1. EHRN precoz: tiene lugar en las primeras 24 horas siguientes al nacimiento. No es susceptible de profilaxis mediante la administración de vitamina K tras el nacimiento.
2. EHRN clásica: la hemorragia ocurre en la primera semana de vida y su localización más frecuente es gastrointestinal, cutánea, nasal y secundaria a una circuncisión. Es la forma más común de presentación.
3. EHRN tardía: se desarrolla entre la segunda semana y los tres primeros meses. Las hemorragias más frecuentes son las de origen intracraneal las cuales asocian mayor mortalidad y discapacidad, y son seguidas de las de origen cutáneo y gastrointestinal.

La incidencia estimada en Europa sin profilaxis de la forma clásica es de 5 a 6 recién nacidos por cada 100.000 nacidos vivos^{3,4}, mientras que la forma tardía se encuen-

tra entre 5 y 7 casos por 100.000 nacidos vivos^{1,5}. A pesar de su baja incidencia, su severidad y la mortalidad de los casos afectados es alta. Esta incidencia alcanza valores más altos en países en vías de desarrollo, donde los climas cálidos y la alimentación materna exclusiva, dado el bajo contenido de vitamina K en la misma, actúan como factores de riesgo. En países como México, por ejemplo, la enfermedad ha presentado una mortalidad de la forma tardía comprendida entre el 11 y el 14% y secuelas graves en más del 40% de los casos⁶. Por ello, esta enfermedad supone una causa importante de morbi-mortalidad en recién nacidos, especialmente en el caso de la forma tardía, donde el riesgo de hemorragia intracraneal alcanza el 60%⁷.

A pesar de que la eficacia de la vitamina K en la profilaxis de la EHRN está firmemente establecida por estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis (8), la forma de administración de la misma está sujeta a debate. Desde que la Academia Americana de Pediatría en 1961 recomendara la administración intramuscular sistemática de vitamina K, se han llevado a cabo diferentes políticas de prevención, llegando en muchos casos a depender de la decisión del profesional^{3,8,9}. Aún así, no existe en la actualidad una pauta de actuación consensuada en cuanto a la utilización del producto farmacológico a emplear, el tipo de vía de administración o en cuanto a la posología (cantidad, número de dosis y frecuencia de las mismas). Entre los motivos de la heterogeneidad en la profilaxis de la EHRN se encuentra la existencia de varias formas de presentación de vitamina K^{3,10,11}:

1. *Las formas liposolubles o naturales:* vitamina K₂ o menaquinona que es sintetizada por la flora intestinal y la

Tabla 1 Características asociadas a vía de administración

Parámetro a comparar	Vía oral	Vía intramuscular	
Absorción	Existe el riesgo de no absorción si existe enfermedad hepatobiliar no diagnosticada (la forma micelar no ha probado ser más efectiva) ¹⁵	No existe peligro de malabsorción	
Cumplimiento	Precisa colaboración paterna con posible falta de cumplimiento terapéutico	No precisa colaboración paterna	
Evidencia	No se han estudiado resultados clínicos con el empleo de esta vía ⁵	Hay evidencia de su eficacia para prevenir EHRN ^{3,5}	
Formas que previene	El efecto preventivo sobre la forma tardía es limitado (la más peligrosa) ^{3,5}	Es eficaz en la prevención tanto de la forma tardía como de la clásica ³	
Número de dosis	Precisa al menos tres dosis ^{16,17}	Precisa una única dosis ^{3,18}	
Posología	Precisa mayor dosis (2 mg) ¹⁶	Precisa menor dosis (1 mg) ³	
Efectos secundarios	Vómitos, regurgitación o aspiración ⁵ . Mayor efecto hemolítico	Toxicidad hemolítica en déficit de 6P-DH (Menadiona) ³ Causa mutación de ADN en células mamíferas (Menadiona) ³	Se ha descrito riesgo de hemorragia en lactantes no diagnosticados de hemofilia ¹⁰ Relacionada con la aparición de leucemia, actualmente sin evidencia que lo demuestre ^{13,19-21}
Coste	Mayor coste (por las repetidas dosis y mayor posología)	Dolor, infección, lesión nerviosa o hemorragia en el lugar de la punción ^{2,16} Más económica	

vitamina K₁ o filoquinona, presente de forma natural en alimentos.

2. Las formas hidrosolubles o sintéticas:

Menadiona (vitamina K₃), forma sintética de la menaquinona, fue la primera en utilizarse en la década de los 50 hasta que seis años después se relacionó con la aparición de hemólisis e ictericia en recién nacidos por su empleo a altas dosis. Se abandonó por tanto su uso aunque continúa en vigor en algunos países del tercer mundo. Comercializada en ampollas de uso intramuscular.

Fitomenadiona, la forma sintética de la filoquinona, y actualmente en dos tipos de preparaciones comerciales: una disuelta en cremophor EL, ampliamente utilizado en Europa y Norteamérica y comercializado en ampollas para uso intramuscular. Y otra que se presenta como una mezcla micelar con mayor absorción oral. Dispone de presentación en ampollas que se pueden administrar de forma oral e intramuscular.

Una vez demostrada la eficacia de la profilaxis intramuscular con vitamina K en la prevención de la forma clásica de la EHRN^{3,5,12}, se estableció la recomendación del empleo de 1 mg intramuscular de vitamina K al nacimiento en la mayoría de los países occidentales. Publicaciones posteriores proponían una potencial asociación entre la profilaxis con vitamina K y el riesgo de desarrollo de cáncer en la

infancia¹³, por lo que en algunos países se optó por regímenes de profilaxis oral con dosis repetidas. Sin embargo, la falta de evidencia científica consistente acerca de la eficacia⁵ de la vitamina K por vía oral, y el aumento de incidencia de EHRN secundario al empleo de esta vía de administración^{5,6,14}, dio lugar a un nuevo cambio en las pautas establecidas hasta el momento, retomando el empleo de la vitamina K por vía intramuscular. En la actualidad, existe controversia sobre del uso de una u otra vía de administración, siendo este aspecto un importante área de incertidumbre en lo que respecta a la profilaxis más adecuada para esta enfermedad. En la [tabla 1](#) se muestran los beneficios y desventajas de las dos vías de administración.

Dada la magnitud del problema y la falta de consenso, con el presente documento se pretende recoger evidencia científica disponible y actualizada para determinar la eficacia y efectividad de la vitamina K vía oral frente a la vía intramuscular en la prevención de la EHRN.

Método

Se realizó una revisión sistematizada de la literatura científica para localizar los principales estudios acerca de la vitamina K en la prevención de la EHRN. Para ello se utilizaron las bases de datos referenciales Medline, Embase y Cochrane Library, así como Tripdatabase, Centre for Reviews

and Dissemination, E-Guidelines, clinicaltrials.gov, Current Controlled Trials, Nice, Guíasalud, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Health Tecnology Assesment International (HTAI), Clinical evidence y Galenicom, Scopus, Web of Science, y Current context hasta el 30 de abril de 2008. La búsqueda se realizó sin limitación por fecha, idioma, limitándose por tipo de estudio a revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y metaanálisis. Además se consultaron páginas web de la AEP (Asociación Española de Pediatría: <http://www.aeped.es/>) y la AAP (Asociación Americana de Pediatría: <http://www.aap.org/>).

Las estrategias de búsqueda empleadas en Medline, Embase y Tripdatabase, Cochrane, HTA database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED), entre otros, se muestran en el [anexo 1](#). En el resto de bases de datos se ha buscado con estrategias muy abiertas en el texto libre. Se han realizado asimismo búsquedas manuales de la lista de referencias de los artículos incluidos.

Se recopiló todos aquellos artículos cuyo objetivo fuera la evaluación de la eficacia de las diferentes dosis y vías de administración de la profilaxis de la EHRN mediante la administración de vitamina K en niños recién nacidos sanos y a término. Se excluyeron aquellos artículos que estudiaran el empleo de la vitamina K en embarazadas, en niños pretérmino o en pacientes con alguna enfermedad. Se realizó una lectura crítica y una síntesis cualitativa con las principales características de cada trabajo, valorando para ello el diseño y la metodología empleada en la realización de los distintos estudios.

Dada la diversidad de métodos de medida de resultados existentes en la literatura, se decidió clasificar los resultados atendiendo al tipo de comparación y al tipo de resultados. Con respecto al tipo de medida de resultados se establecieron tres grupos, tal y como se recoge en el [anexo 2](#):

Resultados primarios: aquellos que medían resultados clínicos como el sangrado espontáneo o el sucedido tras la realización de una circuncisión.

Otros resultados (OR): referidos a parámetros bioquímicos como los niveles de vitamina K₁ en plasma, la presencia o niveles de PIVKA-II (proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K), actividad de los factores de coagulación II, VII y X, TP (tiempo de protrombina) e IP (índice de protrombina,

TPPA (tiempo parcial de protrombina activada), antígeno de protrombina, factor II-X y razón factor II/X-II).

La calidad de dichos artículos fue evaluada por dos revisores de forma independiente mediante la herramienta CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme* Español)²² para revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Se usaron las dos primeras series de preguntas que tienen un máximo de tres puntos cada una. Los resultados se presentan en la [tabla 2](#) y muestran la puntuación obtenida en cada una de las dos series de preguntas («de eliminación» y «de detalle»).

Resultados

Se obtuvieron un total de 218 referencias correspondientes a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas, informes completos, artículos originales y recomendaciones, que evaluaban el papel de la vitamina K en la profilaxis de la EHRN. Como se muestra en la [figura 1](#), del total de referencias, 46 estaban duplicadas y 120 fueron excluidas porque ni en su título ni en su resumen se encontraron datos que relacionaran el contenido del artículo con el tema a tratar. Posteriormente, y debido a la existencia de una Revisión Cochrane actualizada en 2000 y un informe de HTA de 1998, de los 53 artículos restantes se seleccionaron para lectura crítica, sólo se incluyeron ensayos clínicos, informes procedentes de agencias de evaluación y revisiones sistemáticas cuyo año de publicación fuese posterior al año 2000 y que no estuvieran incluidas en ninguno de los estudios anteriormente citados. Debido a que el año de publicación del informe de evaluación de tecnología, donde se concluía que existe suficiente evidencia que apoye el uso de vitamina K para prevenir la EHRN²³, era previo al de la revisión Cochrane, se incluyó tan sólo su resumen. Dos estudios^{24,25} fueron excluidos por no tener el objetivo de evaluación de tecnología no pudieron ser recuperados en formato original y completo quedando finalmente cinco artículos para analizar; cuatro ensayos clínicos y una revisión sistemática.

Tras aplicar la escala de evaluación de calidad CASPe, se observó una buena calidad metodológica de los artículos seleccionados a excepción de uno de ellos²⁶ cuya calidad resultó menor. En tres de ellos se habían utilizado métodos aleatorizados para asignar los grupos de tratamiento, pero

Tabla 2 Evaluación CASPe para ensayos clínicos

Referencia	CASPe (máximo 3/3 ^a)	Observaciones/cegamiento
Jafarzadeh M., 2008 ²⁷	3/2	No existe cegamiento del clínico y del personal investigador
Chawla D., 2007 ²⁸	3/3	Existe cegamiento del paciente y del clínico pero no se indica el cegamiento del personal del estudio
Clarke P., 2006 ²⁹	3/2	No refleja el tipo de cegamiento
Arteaga-Vizcaino M., 2001 ²⁶	2/1	No está claro el tipo de cegamiento, no existe aleatorización y no existe comparación entre los dos grupos, los cuales, tampoco son homogéneos

^a Las puntuaciones corresponden al apartado de la validez de los resultados de la herramienta CASPe para evaluación de ensayos clínicos. La puntuación indicada en el numerador corresponde al número de ítems que cumple el ensayo de la evaluación correspondiente a las preguntas "de eliminación", la puntuación indicada en el denominador es la correspondiente a la evaluación de las preguntas "de detalle".

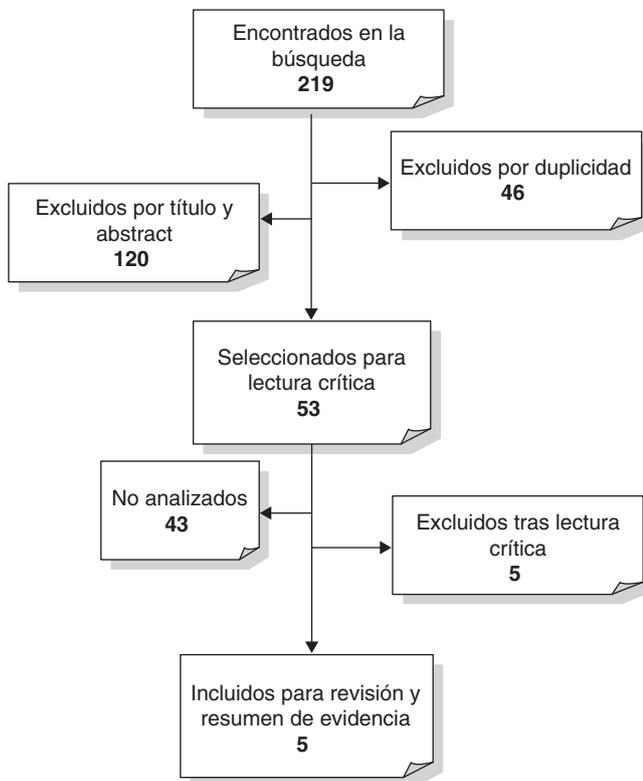


Figura 1 Selección de artículos.

Tabla 3 Evaluación CASPe para revisiones

Referencia	CASPe ^a	Observaciones
Cochrane, 2000	2/3	

^a Las puntuaciones corresponden al apartado de la validez de ensayos clínicos. La puntuación indicada en el numerador corresponde al número de ítems que cumple el ensayo de la evaluación correspondiente a las preguntas "de eliminación", la puntuación indicada en el denominador es la correspondiente a la evaluación de las preguntas "de detalle".

en uno de ellos no se explicó la forma en la que se realizó dicha asignación. No está claro el tipo de cegamiento en dos de los ensayos, y no hubo pérdidas significativas de seguimiento en ninguno de ellos. La revisión sistemática resultó de alta calidad metodológica. Los resultados de esta evaluación de calidad se muestran en las tablas 2 y 3.

Eficacia de la vitamina K en la profilaxis de la EHRN versus placebo

Comparación 1: vía intramuscular contra placebo o ningún tratamiento

Resultados primarios: se hallaron dos estudios (Sutherland¹ y Vietti¹) recogidos por la revisión sistemática Cochrane cuyos resultados hallaban una diferencia significativa a favor del uso de la vitamina K como profilaxis de la EHRN. En ellos se estudiaban aspectos clínicos como la presencia de sangrado en la primera semana de vida o la presencia de sangrado

tras una circuncisión en los primeros tres días de vida con riesgos relativos (RR) respectivos de 0,73 (IC 95% 0,56- 0,96) y 0,18 (IC 95% 0,08-0,42).

Otros resultados: estudios posteriores utilizaban determinados marcadores bioquímicos para evaluar la eficacia. Así, se empleó como medidas de resultado la presencia de PIVKA-II²⁶ (obteniéndose una disminución significativa entre los días 15, 30 y 60 entre ambos grupos de estudio ($p < 0,001$)), así como el tiempo de protrombina²⁷, siendo la media en el grupo de estudio intramuscular de $16,77 \pm 4$ segundos y de $16,39 \pm 2,98$ segundos en el grupo de administración oral. No se han encontrado nuevos ensayos que analicen esta comparación.

Comparación 2: vía oral versus placebo o ningún tratamiento

Resultados primarios: no se halló ningún estudio que evaluase aspectos clínicos.

Otros resultados: cinco ensayos estudiaron la eficacia con la determinación de parámetros bioquímicos. Tres de ellos determinaron la presencia de PIVKA-II en los primeros tres días de vida³⁰⁻³² resultando de forma agrupada favorables para el grupo tratado con vitamina K (RR 0,40 [0,26-0,61]). El estudio realizado por Ulusahin en 1996³¹ seguido durante el primer mes de vida, no aportaba diferencias significativas entre los dos grupos. Otro ensayo³³ analizó el factor X-II no mostrando diferencias significativas. En cambio este mismo estudio determinó el cociente factor II/factor X y el tiempo de protrombina, dando en esta ocasión un resultado favorable al empleo de vitamina K oral (diferencia de medias 0,37 [0,06-0,68]). Un estudio que evaluó el índice de protrombina³⁴ también mostró un resultado a favor del empleo de la vitamina K vía oral. No se han encontrado nuevos ensayos que analicen esta comparación.

Eficacia de la vía intramuscular frente a la vía oral en la profilaxis de la EHRN

Comparación 3: una dosis oral versus una dosis intramuscular

Resultados primarios: ninguno de los ensayos evaluó específicamente la aparición de clínica en ninguno de los dos casos.

Otros resultados: teniendo como variable de resultados la presencia de PIVKA-II^{30,31,35,36} los niveles de dichas proteínas, el antígeno de protrombina o la actividad combinada de factores de coagulación II, VII y X³⁷ no se observaron diferencias significativas entre ambas vías. Ensayos con marcadores como índice de protrombina durante la primera semana³⁴, tiempo de protrombina en la primera semana de vida^{27,35} y vitamina K₁ en plasma en la primera semana³⁸ tampoco aportaron diferencias significativas. Sin embargo, un ensayo clínico que estudió los niveles de vitamina K₁ en plasma a las dos semanas³⁶ demostró una diferencia significativa, encontrando niveles más altos en plasma en el grupo tratado por vía intramuscular (diferencia de medias -0,79 ng/ml [-1,02-{-0,56}]). Los resultados de este mismo estudio combinados con los obtenidos por Maura³⁷, ambos seguidos durante un

Tabla 4 Resultados de ensayos clínicos (I)

Título	CASPe	Tipo de comparación	Tamaño muestral	Resultados				
				Medida al nacer y a los 15,30 y 60 días de vida de				
				FII	FVII	FIX	FX	PIVKA
Melvis Arteaga-Vizcaino 2001	2/1	G1: 1 mg de vitamina K ₁ vía intramuscular después del parto	n = 9	NC	NC	NC	NC	NC
		G2: 2 mg de vitamina K ₁ vía oral después del parto	n = 11	NC	NC	NC	NC	NC

NC: No consta. Tan sólo constan cambios en los niveles determinados para cada parámetro representados mediante gráficas y acompañados de sus respectivos valores de "p".

Tabla 5 Resultados de ensayos clínicos (II)

Título	CASPe	Tipo de comparación	Tamaño muestral	Resultados	
				Medida a las 12 horas de vida	
				TP (p = 0,38)	TPPA (p = 0,69)
Jafarzadeh, 2008	3/2	G1: 1 mg de vitamina K vía intramuscular en las primeras 24,78 ± 9,95 horas de vida	n = 45	16,77 ± 4 seg	37,73 ± 22,25 seg
		G2: 2 mg de vitamina K vía oral en las primeras 22,16 ± 7,4 horas de vida	n = 50	16,39 ± 2,98 seg	34,95 ± 7,73 seg
D. Chawla, 2007	3/3	G1: 1 mg de fitomenadiona intramuscular a las dos horas de nacimiento	n = 85	Medida a las 72 ± 12 horas de vida de niveles de PIVKA-II (p = 0,26)	
		G2: 1 mg de menadiona intramuscular a las dos horas de nacimiento	n = 85	1,99 Ng/ml	1,97 Ng/ml

mes, mostraron una diferencia significativa entre los niveles en plasma de vitamina K₁ en el grupo intramuscular (diferencia de medias -0,23 ng/ml [-0,30-{-0,16}]). Un estudio más reciente²⁶ mostró, a través de la medida de tiempo de protrombina en las primeras seis horas de vida, la ausencia de diferencias significativas entre ambas vías.

Comparación 4: tres dosis orales frente a una única dosis intramuscular

Resultados primarios: ningún estudio mide resultados clínicos.

Otros resultados: se demostró diferencia estadísticamente significativa al determinar la vitamina K en plasma a las dos semanas de vida y a los tres meses³⁹ a favor de la vía oral (diferencia de medias 0,80 ng/ml [0,34–1,27]; 0,30 ng/ml [0,10–0,50], respectivamente). Sin embargo, esta misma determinación al mes de vida no mostró diferencias significativas del mismo modo que ocurrió al utilizar el INR (ratio internacional normalizada) como indicador de la eficacia del tratamiento³⁹. Estudios posteriores coinciden con este último hallazgo. En ellos se determinó la presencia de PIVKA-II y la actividad combinada de factores de coagulación II, VII y X en los primeros dos meses de vida²⁶ y el tiempo

de protrombina desde el tercero al vigésimo día de vida²⁷. En las **tablas 4 y 5** se detallan los ensayos clínicos encontrados posteriores al año 2000 y con sus principales resultados así como la evaluación CASPe según orden de publicación.

Discusión

En nuestros resultados, tras realizar la revisión, se pueden distinguir dos tipos de ensayos clínicos: aquellos basados en resultados clínicos y aquellos que evaluaban resultados bioquímicos. En el **anexo 2** se recogen los resultados de los ensayos clínicos y la revisión sistemática evaluados en función del tipo de comparación y los indicadores de resultados. Sólo los ensayos basados en resultados clínicos han demostrado la eficacia de la vía intramuscular como profilaxis de la EHRN clásica, no existiendo ningún ensayo similar que evalúe la eficacia del uso de la vía oral. Se desconoce el tipo de relación real que puede existir entre los diversos parámetros bioquímicos utilizados en la medición de los resultados de los diferentes ensayos y el estado de coagulación del recién nacido, o más aún, de su estado clínico. Por ello, ante los resultados de los ensayos basados en estos parámetros, no puede deducirse la relevancia clínica de los mismos. Sólo dos estudios evalúan resultados clínicos. Una probable causa de

la escasez de este tipo de variables de resultados en los ensayos es la baja incidencia de EHRN, por lo que se necesitaría una muestra excesivamente numerosa para obtener resultados estadísticamente significativos. Por otra parte, es necesario un seguimiento prolongado en el tiempo para poder detectar la forma tardía, lo que dificulta la realización de los mismos.

Hasta la fecha se han llevado a cabo diversos programas de profilaxis para la EHRN, cuya cobertura ha sido universal. En un intento de reducir la población diana, se ha propuesto la selección de un grupo de lactantes con factores de riesgo, como pueden ser aquellos recién nacidos que reciben lactancia natural. Sin embargo, la ausencia de criterios establecidos para determinar el alto riesgo y la reaparición de nuevos casos de EHRN tras su puesta en práctica, convierte esta medida en inviable.

En los estudios evaluados se han empleado distintos tipos de vitamina K (K_1 , K_2 , K_3 y $K1$ contenida en una solución de micelas mixtas), que no han sido reflejadas en la clasificación debido a la complejidad que implicaría su interpretación posterior. No obstante, no se ha encontrado ningún estudio que muestre evidencia en cuanto al tipo de vitamina y su eficacia para prevenir la EHRN. La preparación empleada en la mayoría de los países es la fitomenadiona tanto por vía oral como intramuscular, aunque en otros países como Japón y la India utilizan otras alternativas.

Ningún ensayo clínico aleatorizado ha estudiado la eficacia de la vitamina K oral o intramuscular sobre la forma tardía de la EHRN. La revisión consultada¹ recomienda el uso de vitamina K intramuscular para prevenir prácticamente todos los casos de dicha forma, a diferencia de la vía oral. Una de las principales causas de fracaso de la profilaxis vía oral para la EHRN tardía, es la enfermedad hepatobiliar no diagnosticada en el recién nacido. La idea inicial de que la forma K_1 contenida en micelas mixtas, por su capacidad de ser mejor absorbida, tomaba especial relevancia en este caso, aún no ha podido ser demostrada. Estudios recientes no hallaron resultados significativos al comparar esta forma de vitamina con esquemas profilácticos consistentes en tres dosis de vitamina K oral clásica²⁹.

Dado que una única dosis oral al nacimiento de vitamina K parece ser menos efectiva que una dosis intramuscular, algunas publicaciones apuestan por esquemas profilácticos consistentes en dosis de vitamina K oral repetidas. La periodicidad de las mismas es motivo de debate, por lo que las posibilidades son diversas, estableciéndose desde pautas semanales a diarias, no existiendo evidencia acerca de cuál de ellas es de mayor eficacia.

Como consecuencia de la ausencia de evidencia en varios aspectos concernientes a la profilaxis con vitamina K en la EHRN, es imprescindible tener en cuenta determinados factores, además de la eficacia, a la hora de decidir el método de profilaxis a utilizar:

La necesidad de participación de los padres, cuidadores o personal sanitario en los esquemas de tratamiento continuados de la vía oral y el seguimiento exhaustivo de los mismos.

La vía intramuscular tiene carácter invasivo, lo que puede provocar rechazo por parte de la familia del recién nacido.

En relación a los costes, la vía oral precisa de mayor cantidad de principio activo (el doble) y debe ser administrada en más de una ocasión. Además, actualmente no existe una

forma de vitamina K en presentación oral comercializada por lo que únicamente se dispone de la forma parenteral y no de otras formas más económicas.

Los patrones de alimentación del recién nacido (lactancia natural o artificial) así como diferencias étnicas y geográficas pueden influir en el metabolismo de la vitamina K.

Con respecto a las limitaciones de esta revisión, cabe señalar el posible sesgo de publicación cometido, ya que no todos los estudios realizados llegan a ser publicados, ni mucho menos indexados en las bases de datos correspondientes de las que se han extraído los trabajos incluidos. Además, el hecho de haber incorporado una revisión sistemática considerando que contenía toda la información sobre el tema de estudio hasta la fecha de realización del mismo, puede haber sesgado parte de los estudios que analizaban el uso de la vitamina K como profilaxis de la EHRN. Por otra parte, la escasez de estudios recientes que analicen este tema pone de manifiesto la falta de actualización en la información disponible, lo que justifica una bibliografía poco actualizada en la que sólo el 20% de los estudios fueron publicados en los últimos 5 años.

En conclusión, existe evidencia suficiente que apoye la eficacia de una dosis única de vitamina K vía intramuscular para prevenir la forma clásica de la EHRN. Con respecto a la medida de resultados de laboratorio tanto la vía oral como la intramuscular han podido demostrar una mejora de los índices bioquímicos del estado de coagulación durante la primera semana de vida, sin hallarse diferencias significativas entre ambas. Para la EHRN tardía: no existen estudios que analicen el papel profiláctico de la vitamina K ni por vía oral ni intramuscular. Por otra parte, al comparar una dosis única intramuscular de vitamina K con una dosis única oral se observa que, a las dos semanas de la administración de la dosis, aparece, en el grupo de administración oral, un nivel en los niveles plasmáticos de vitamina K_1 , lo cual no puede correlacionarse con el estado de coagulación del niño por falta de evidencia científica. Tras confrontar una dosis única de vitamina K vía intramuscular frente a tres dosis de vitamina K administrada por vía oral, los niveles de vitamina K en plasma a las dos semanas y a los dos meses de la administración, son más altos en el grupo tratado con la vitamina K vía oral. Sin embargo, no hay evidencia de que esto se traduzca en diferencias en el estado de coagulación del recién nacido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo A. Material complementario

Datos suplementarios asociados con este apartado pueden ser encontrados en la versión online [doi:10.1016/j.farma.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.09.001).

Bibliografía

1. Puckett R, Offringa M, Puckett R, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD002776.

2. Marcia L. Vitamin K for the Prevention of Bleeding in Newborns. *Pediatr Pharm.* 2001;24:537–51.
3. Shearer M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009;23:49–59.
4. Flood V, Galderisi F, Lowas S, Kendrick A, Boshkov L, Flood V, et al. Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Blood Dis.* 2008;50:1075–7.
5. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol.* 1999;104:430–7.
6. Óscar N. Resurgimiento de la enfermedad hemorrágica. *Salud Pública de México.* 2002;44:57–9.
7. Ciantelli M, Bartalena L, Bernardini M, Biver P, Chesì F, Boldrini A, et al. Late vitamin K deficiency bleeding after intramuscular prophylaxis at birth: a case report. *J Perinatol.* 2009;29:168–9.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics.* 2003;112:191–92.
9. Busfield A, McNinch A, Tripp J, Busfield A, McNinch A, Tripp J. Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland: the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness. *Arch Dis Child.* 2007;92:754–8.
10. Hey E. Vitamin K-what, why, and when. *Arch Dis Child Neonatal.* 2003;88:80–3.
11. Andrew S, van den Anker, Ansell P, Blanco M, Booth S, Booth S, et al. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharmaceutical Agents. 2000;76:417–86.
12. Vietti J, Murphy P, James A, Pritchard A, Vietti J, Murphy P, et al. Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. *J Pediatr.* 1960;56:343–6.
13. Golding J, Greenwood R, Birminghams B, Mott M, Golding J, Greenwood R, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ.* 1992;305:341–6.
14. Gupta M, Naidoo D, Gupta M. Oral versus intramuscular vitamin K in newborn infants. *BMJ.* 1993;306:1272–3.
15. Von R, Hachmeister A, Gobel U, von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:109–12.
16. Hansen N, Minousis M, Ebbesen F, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr.* 2003;92:802–5.
17. Utret-Leca E, Jonville-Bera P, Jonville-Bera P. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr Drugs.* 2001;3:1–8.
18. Causa P, Manetti S. Prevenzione dell'emorragia tardiva del neonato con vitamina K. *Quaderni ACP.* 2005;12:29–46.
19. Ross A, Davies M, Davies M. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:434–7.
20. Passmore J, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamin K administration and subsequent occurrence of childhood cancer. *Br Med J.* 1998;316:184–9.
21. McKinney A, Juszczak E, Findlay E, Smith K. Case-control study of childhood leukaemia and cancer in Scotland: Findings for neonatal intramuscular vitamin K. *Br Med J.* 1998;316:173–7.
22. Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) [Internet]; 2009 [Citado en junio 2009]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/>.
23. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Routine neonatal vitamin K administration at birth. Kuala Lumpur. 2002.
24. An J-Y, An J-H, Feng H-Q, Yang J-L. Methods of prevention of late vitamin K deficiency. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation CNKI.* 2004;8:6000–1.
25. Bahar A, Bçokun B, Gâmen I, Karademir F, Kûzkan A, Mete Z. Oral versus intramuscular administration of vitamin K to prevent hemorrhagic disease of newborn. *Gulhane J.* 2001:395–8.
26. Arteaga Vizcaïno M, Espinoza Holguin M, Torres Guerra E, ez-Ewald M, Quintero J, Vizcaïno G, et al. Effect of oral or intramuscular vitamin K and feeding modality on coagulation factors in neonates under 60 days of age. *Rev Med Chile.* 2001;129:1121–29.
27. Jafarzadeh M, Mohammadzadeh A, Farhat S, Keramati R, Khajedaluei M. The comparative effect of oral and intramuscular injection vitamin K on PT and APTT in neonates. *UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi.* 2008;18:74–8.
28. Chawla D, Deorari K, Saxena R, Paul K, Agarwal R, Biswas A, et al. Vitamin K(1) versus vitamin K(3) for prevention of subclinical vitamin deficiency: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2007;44:817–22.
29. Clarke P, Mitchell J, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: A randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics.* 2006;118:e1657–766.
30. Sharma K, Marwaha N, Kumar P, Narang A. Effect of oral water soluble vitamin K on PIVKA-II levels in newborns. *Indian Pediatr.* 1995;32:863–7.
31. Ulusahin N, Arsan S, Ertogan F. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on PIVKA-II assay parameters in breastfed infants in Turkey. *Turk J Pediatr.* 1996;38:295–300.
32. Malik S, Udani H, Bichile K, Agrawal M, Bahrainwala T, Tilaye S, et al. Comparative study of oral versus injectable vitamin K in neonates. *Indian Pediatr.* 1992;29:857–9.
33. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Effect of vitamin K administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *Lancet.* 1985;2:242–4.
34. O'Connor E, Addiego Jr, E, O'Connor E, Addiego J. Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. [erratum appears in *J Pediatr* 1986;109:230. *J Pediatr.* 1986;108:616–19.
35. Bakhshi S, Deorari K, Roy S, Paul K, Singh M. Prevention of subclinical vitamin K deficiency based on PIVKA-II levels: Oral versus intramuscular route. *Indian Pediatr.* 1996;33:1040–3.
36. Cornelissen M, Kollee L, De Abreu R, Van Baal J, Motohara K, Verbruggen B, et al. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast fed infants. *Arch Dis Child.* 1992;67:1250–4.
37. Jorgensen F, Felding P, Vinther S, Andersen E. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:304–7.
38. Maurice C, Dalloul C, Moussa F, Cara B, Dudragne D, Lion N, et al. Effects of oral supplementation with micellar vitamin K solution in neonates. *Arch Pediatr.* 1995;2:328–32.
39. Greer F, Marshall S, Severson R, Smith D, Shearer M, Pace D, et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch Dis Child.* 1998;79:300–5.