Vitamina K para evitar la anticoagulación en recién nacidos

PREGUNTA
¿Es necesaria la administración de vitamina K para evitar problemas de anticoagulación en recién nacidos?

CONTEXTO	Anticoagulación en recién nacidos

La anticoagulación en recién nacidos o enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN), es una coagulopatía ocasionada por niveles bajos en plasma de factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Existen 3 categorías: i) la EHRN precoz, que tiene lugar durante las primeras 24 horas siguientes al nacimiento; ii) la clásica, que ocurre durante la primera semana; y iii) la tardía, que ocurre entre la primera semana y los tres primeros meses de vida. Mientras que la EHRN clásica es la más común y se presenta como sangrado cutáneo, nasal, gastrointestinal y secundaria a una circuncisión, la EHRN tardía causa mayor mortalidad y discapacidad y está asociada a sangrado intracraneal, gastroinstentinal y cutáneo.

La EHRN se diagnostica en base a la presencia de sangrado en recién nacidos con un tiempo de protrombina prolongado y un recuento plaquetario y niveles plasmáticos de fibrinógeno normales. Los parámetros bioquímicos utilizados para determinar la EHRN son los niveles de vitamina K en plasma, la presencia o niveles de PIVKA-II (proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K), la actividad de los factores de coagulación II, VII y X, el tiempo e índice de protrombina, el antígeno de protrombina, el factor II-X y la razón factor II/X-II.

La vitamina K se puede administrar por vía intramuscular, que es de mejor absorción aunque invasiva, u oral, que es fácil de administrar pero cuya absorción se puede ver afectada por vómitos y regurgitación.

INTERVENCIÓN	Administración de vitamina K

Presencia de sangrado.

El tratamiento con **vitamina K intramuscular** es superior al placebo previniendo el sangrado en la primera semana de vida *(calidad de la evidencia moderada).*

Presencia de sangrado tras una circuncisión.

El tratamiento con **vitamina K intramuscular** es superior al placebo previniendo el sangrado tras una circuncisión en los primeros tres días de vida *(calidad de la evidencia baja).*

Presencia de PIVKA-II.

El tratamiento con **vitamina K oral** es superior al placebo con respecto a la presencia de PIVKA-II en los primeros tres días de vida *(calidad de la evidencia muy baja).*

No se han observado diferencias significativas entre el tratamiento con **vitamina K oral e intramuscular** *(calidad de la evidencia baja).*

Coeficiente de factor II/factor X II y niveles de factor X II

El tratamiento con **vitamina K oral** es superior al placebo en cuanto al coeficiente factor II/factor X II *(calidad de la evidencia muy baja).*

El tratamiento con **vitamina K oral** es superior al placebo en cuanto al factor X II *(calidad de la evidencia muy baja).*

Tiempo de protrombina o antígenos de protrombina.

La **vitamina K oral** fue superior al placebo en cuanto al tiempo que tarda el plasma en coagularse (tiempo de protrombina) *(calidad de la evidencia muy baja).*

No hubo diferencias entre la **vitamina K intramuscular y oral** con respecto a los niveles de antígenos de protrombina a diferentes tiempos, excepto a las dos semanas y al mes de vida, favoreciendo a la vitamina K intramuscular *(calidad de la evidencia baja).*

Vitamina K en plasma.

Hubo un aumento significativo en la vitamina K en plasma asociada con **tres dosis de vitamina K oral** comparadas con **una dosis intramuscular** a las dos semanas y a los tres meses de vida *(calidad de la evidencia moderada).*

Factores de coagulación II, VII y X

No hubo diferencias entre la **vitamina K intramuscular y oral** en la actividad combinada de factores de coagulación II, VII y X *(calidad de la evidencia baja).*

Resumen de la evidencia	
Beneficios	Se identificaron dos revisiones sistemáticas[1,2] (RS) (fecha de búsqueda abril de 2008[1], y agosto de 2000[2]), que compararon la eficacia de la administración oral e intramuscular de vitamina K, y la vitamina K frente al placebo. **1. Efectividad de la vitamina K intramuscular vs. placebo** - *Presencia de sangrado en la primera semana de vida*. La vitamina K intramuscular fue más eficaz que el placebo en la prevención de sangrado en la primera semana de vida (1 ECA, 3338 participantes, RR 0.73, IC 95% 0.56 a 0.96). - *Sangrado tras circuncisión en los primeros tres días de vida*. La vitamina K intramuscular fue más eficaz que el placebo en la prevención de sangrado tras una circuncisión durante los primeros tres días de vida (1 ECA, 470 participantes, RR 0.18, IC 95% 0.08 a 0.42). **2. Efectividad de la vitamina K oral vs. placebo** - *Presencia de PIVKA-II en los primeros tres días de vida*. La vitamina K oral fue más eficaz, aunque no significativamente, que el placebo con respecto a la presencia de PIVKA-II en los primeros tres días de vida (3 ECAs, 118 participantes, RR 0.40, IC 95% 0.26 a 0.61). - *Coeficiente entre factor II/factor X II*. La vitamina K administrada de manera oral fue significativamente más eficaz que el placebo con respecto al coeficiente entre factor II/factor X II (1 ECA, 26 participantes, dif. de medias 0.37 (0.06 a 0.68)). Por otro lado, se identificaron resultados favorables a la vitamina K oral en cuanto al tiempo de protrombina (26 participantes, dif. de medias -2.50 (-4.26 a -0.74)) y al factor X II, (26 participantes, dif. de medias 0.11 (-0.01 a 0.23)) aunque estas diferencias no fueron significativas. **3. Efectividad de una dosis de vitamina K intramuscular vs. una dosis de vitamina K oral** Un total de cuatro ECAs compararon la vitamina K intramuscular con la oral en lo que se relaciona a la presencia y niveles de PIVKA-II, los niveles de protrombina en diferentes tiempos y la actividad combinada de factores de coagulación II, VII y X. Estos ECAs no encontraron diferencias significativas entre los grupos. Otros ECA tampoco encontraron diferencias con respecto al antígeno de protrombina. Los niveles de vitamina K en la sangre se han mostrado más altos en los grupos de vitamina K intramuscular a las dos semanas de vida (1 ECA, 138 participantes, dif. de medias -0.79 ng/ml (-1.02 a -0.56)) y al mes de vida (2 ECA, 200 participantes, dif. de medias -0.23 ng/ml (-0.30 a -0.16)). **4. Efectividad de 3 dosis de vitamina K oral vs. una dosis de vitamina K intramuscular** Un ECA encontró un aumento significativo de vitamina K en plasma asociada con tres dosis orales a las dos semanas de vida y a los dos meses de vida (135 participantes, dif. de medias 0.8 ng/ml (0.34 a 1.27); 0.30 ng/ml (0.10 a 0.50) respectivamente).
Riesgos y/o Daños	La vitamina K oral se ha asociado con vómitos, regurgitación, aspiración y mayor efecto hemolítico. La vitamina K intramuscular causa dolor, infección, lesión nerviosa o hemorragia en el lugar de punción. También se ha asociado con toxicidad hemolítica en déficit de 6P-DH y mutaciones de ADN en células mamíferas, así como con riesgo de hemorragia en lactantes no diagnosticados de hemofilia y con la aparición de leucemia[1,2].

Aplicabilidad	Existe suficiente evidencia que favorece el uso de una dosis de vitamina K intramuscular comparada con vitamina K oral para prevenir la EHRN clásica. No se identificaron ECAs que evaluaran la vitamina K oral o intramuscular en la EHRN tardía. No obstante, la revisión sistemática de Cochrane[2] recomienda el uso de la versión intramuscular para la prevención de este tipo de EHRN debido a que la profilaxis administrada oralmente puede fracasar, entre otras cosas, por la enfermedad hepatobiliar no diagnosticada en el recién nacido. Con respecto a la administración de varias dosis de vitamina K oral, no se han realizado estudios para determinar la periodicidad adecuada de las dosis. Solo se identificaron ECA que evaluaron variables de resultado clínicos para la vitamina K intramuscular, pero no para la oral. Se desconoce la relación directa que pueda existir entre las variables bioquímicas, utilizadas para evaluar la vitamina K oral, y la incidencia de sangrado en recién nacidos.
Comentario	En los estudios evaluados se utilizaron diferentes versiones de vitamina K (K1, K2, K3 y K1 contenida en la solución de micelas mixtas). La versión de vitamina K no se tuvo en cuenta en el análisis de los resultados

Estudios de Costes	Se localizó un estudio de costes[3] que calculó en US$133 el valor asociado con ahorrar un año de discapacidad ajustada asociado con la EHRN, basado en un precio de $1 por dosis de vitamina K intramuscular administrada. Además, la RS localizada menciona que la vitamina K oral está asociada con costos más altos debido a que requiere una mayor cantidad de ingrediente activo y a que se debe administrar más de una vez. Además, no existe vitamina K en forma oral comercializada sino en forma parenteral.

Abreviaciones y acrónimos: ECA ensayos clínicos aleatorizados; EHRN enfermedad hemorrágica del recién nacido; IC intervalo de confianza; PIVKA-II proteína inducida por la ausencia de vitamina K o antagonista II; RR riesgo relativo, RS revisión sistemática; US$ dólares estadounidenses; vs. versus

[1] Martín-López JA, et al. La vitamina K como profilaxis para la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Farm Hosp. 2011; 35 (3):148-155.
[2] Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002776. DOI: 10.1002/14651858.CD002776.
[3] Victoria CG, Van Haecke P. Vitamin K Prophylaxis in Less Developed Countries: Policy Issues and Relevance to Breastfeeding Promotion. American J Public Health 1998; 88 (2): 203-209.

TABLA	Evaluación GRADE de las variables clínicas								
Número de estudios (N)	**Variable**	**Comparación**	**Tipo de evidencia**	**Calidad**	**Consistencia**	**Evidencia directa**	**Tamaño del efecto**	**GRADE**	**Comentario**
1 ECA (n=3338)	Presencia de sangrado	Vitamina K intramuscular vs. placebo	4	0	N/A	0	-1	Moderada	Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.
1 ECA (n=470)	Presencia de sangrado tras una circuncisión	Vitamina K intramuscular vs. placebo	4	-1	N/A	0	-1	Baja	Sin ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.
3 ECAs (n=118)	Presencia de PIVKA-II	Vitamina K oral vs. placebo	4	-1	-1	0	-1	Muy baja	No se detalla el método de aleatorización. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa. Alta heterogeneidad: i^2: 80%.
4 ECAs (n=304)	Presencia de PIVKA-II	Vitamina K oral vs. vitamina K intramuscular	4	-1	0	0	-1	Baja	No se detalla el método de aleatorización. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.
1 ECA (n=26)	Coeficiente de factor II/factor X II	Vitamina K oral vs. placebo	4	-2	N/A	0	-1	Muy baja	No se detalla el método de aleatorización. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa. Diferencias basales entre grupos de comparación
1 ECA (n=26)	Factor X II	Vitamina K oral vs. placebo	4	-2	N/A	0	-1	Muy baja	No se detalla el método de aleatorización. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa. Diferencias de base entre grupos de comparación
1 ECA (n=26)	Tiempo de protrombina	Vitamina K oral vs. placebo	4	-2	N/A	0	-1	Muy baja	No se detalla el método de aleatorización. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa. Diferencias de base entre grupos de comparación
1 ECA (n=259)	Antígeno de protrombina	Vitamina K oral vs. vitamina K intramuscular	4	0	N/A	0	-2	Baja	Muy pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.
1 ECA (n=135)	Niveles de vitamina K en plasma a las dos semanas y dos meses (mismo estudio)	Tres dosis de vitamina K oral vs. una dosis de vitamina K intramuscular	4	1	N/A	0	-1	Moderada	Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.
1 ECA (n=269)	Factores de coagulación II, VII y X	Vitamina K oral vs. vitamina K intramuscular	4	0	N/A	0	-2	Baja	Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.

Tipo de evidencia: 4 = ECA; 2 = Observacional; 1 = no analítico / opinión de expertos