

# Administración de vitamina K en la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido

---

## Guías para la asistencia del recién nacido

Departamento de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina.

Prof. Dr. Daniel Borbonet.

Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Prof. Dr. Gonzalo Giambruno.

Servicio de atención progresiva de recién nacidos. ASSE.

Dra. Beatriz Ceruti.

Grupo de trabajo: Dres. Mario Moraes, Marizel Repetto, Fernando Silvera

**06/09/2012**

## 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).

El diagnóstico se establece por la aparición de sangrado en el recién nacido, tiempo de protrombina prolongado, con recuento plaquetario y niveles plasmáticos de fibrinógeno normales. La ausencia de colonización intestinal bacteriana al nacer determina falta de producción de vitamina K. Al agotarse las reservas de vitamina K aparecen manifestaciones clínicas producto de su deficiencia. Se reconoce una tres formas de presentación clínica: precoz, clásica y tardía.

## Manifestaciones clínicas

La forma de presentación precoz aparece en las primeras 24 horas. La administración a la madre de Fenobarbital, Fenitoína, Warfarina, Rifampicina o Isoniacida constituye el principal factor de riesgo. (1)

Esta forma es poco frecuente. Se manifiesta por sangrado a nivel intracraneano, vasos umbilicales, gastrointestinal y/o intraabdominal. Se previene evitando la administración a la madre de los fármacos antes descritos. Existe discusión sobre el beneficio de la administración de vitamina K durante el embarazo.

La forma clásica se presenta entre el segundo y séptimo día de vida del recién nacido. Son factores de riesgo: no recibir profilaxis, lactancia materna exclusiva y la escasa presencia de bacterias en el intestino. Los sitios de sangrado suelen ser gastrointestinal, cutáneo y sitios punción.

La forma tardía se desarrolla entre la segunda semana y los tres meses de vida. El sitio de sangrado más frecuente es la hemorragia intracraneana con una alta incidencia de secuelas a largo plazo y mortalidad. (2)

## Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la presencia de sangrado en un recién nacido que generalmente tiene aspecto de niño sano y con Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de tromboplastina Activado (KPTT) aumentados. Otro hecho importante para el diagnóstico es la respuesta positiva a la administración de vitamina K. (3)

## Vía de administración

La eficacia de la administración de vitamina K para prevenir la EHRN ha sido demostrada por meta análisis y ensayos clínicos lo que impulsó a que en 1961 la Academia Americana de Pediatría recomendara la administración de 1 mg de vitamina K intramuscular a los recién nacidos.

La publicación en 1992 de una posible asociación entre la administración de vitamina K intramuscular y la aparición de leucemia en la infancia llevó a que en muchos países, incluido Uruguay; se optara por la administración de vitamina K vía oral. (4)

Luego de aplicar esta práctica en muchos países se observó un aumento de los casos de hemorragia en el recién nacido. En Gran Bretaña e Irlanda la enfermedad se presenta exclusivamente en recién nacidos que reciben alimentación exclusiva a pecho o que no recibieron vitamina K o se utilizó la vía oral. (5)

Posteriormente se confirmó que la administración de vitamina K intramuscular en el recién nacido es segura y no se asocia con ningún tipo de cáncer. (6)

Debido a estas circunstancias es importante la respuesta a algunas interrogantes con la evidencia científica actual:

- 1) ¿La vitamina K vía oral es capaz de prevenir la EHRN clásica o tardía?

Todos los estudios que se realizaron con vitamina K vía oral no demostraron resultados clínicos significativos, sino que midieron resultados bioquímicos. Estudios que analizaron el Tiempo de Protrombina hallaron resultados a favor de la vitamina K vía oral (7) y estudios que miden el nivel de Proteínas Inducidas por Ausencia de Vitamina K (PIVKA) tuvieron resultados a favor de la administración vía oral o no concluyentes. (8, 9)

- 2) ¿Existe una diferencia significativa entre la vía oral y la vía intramuscular de administración para prevenir la EHRN clásica y tardía?

No existen estudios científicos que hayan comparado resultados clínicos entre la vía oral e intramuscular. Los estudios realizados comparan resultados bioquímicos. No se conoce la importancia clínica de estas variables ni su relación exacta con el estado de la coagulación o riesgo de sangrados en el recién nacido. No se observaron diferencias en los valores de PIVKA (10, 11) o en la actividad combinada de factores II, VII, X entre las dos vías. Un ensayo mostró menores niveles plasmáticos de vitamina K a los 15 días de vida cuando se utilizó la vía oral (12), y cuando se combinaron sus resultados con un segundo estudio (13) esta diferencia se mantuvo hasta el mes de vida.

- 3) ¿Las dosis orales múltiples de vitamina K administradas después del nacimiento, son capaces de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía?

No existen estudios que hayan medido resultados clínicos y como en puntos anteriores se refieren a resultados bioquímicos con las limitaciones enunciadas.

Un estudio demostró que tres dosis vía oral determinaba mayores niveles de Vitamina K plasmática a las dos semanas y tres meses, pero ese mismo estudio no mostró diferencias significativas al mes de vida. (14)

Posteriormente el estudio de niveles de PIVKA y factores de la coagulación II, VII, X a los 2 meses no mostró diferencia entre 3 dosis vía oral y una dosis intramuscular. (15)

Cuadro 1. Comparación costo-beneficio de la vía oral e intramuscular de Vitamina K para prevenir EHRN.

	<b>Vía oral</b>	<b>Vía intramuscular</b>
<b>Absorción</b>	Errática, la presentación miscelar no demostró mejor absorción.	No existe riesgo de malabsorción.
<b>Cumplimiento</b>	Requiere la colaboración familiar con posibilidad de falla de cumplimiento.	No precisa de cumplimiento familiar.
<b>Evidencia que soporta su uso</b>	No se estudiaron resultados clínicos.	Existe evidencia de su utilidad en prevenir EHRN
<b>Eficacia</b>	No se demostró efecto en la prevención de la forma tardía.	Previene la forma clásica y tardía.
<b>Número de dosis</b>	Se requieren 3 dosis mínimo de 2 mg.	Una sola dosis de 1 mg.
<b>Efectos secundarios</b>	Vómitos, regurgitación, mayor efecto hemolítico.	Dolor, hematoma, hemorragia o infección en el sitio de punción.
<b>Costo</b>	Mayor.	Menor.

## Conclusiones.

Sólo los ensayos basados en resultados clínicos demostraron eficacia de la vía intramuscular como profilaxis de la EHRN; no existe ningún ensayo similar que evalúe la eficacia del uso de la vía oral. Existe evidencia suficiente que apoya la eficacia de una dosis única de vitamina K vía intramuscular para prevenir la EHRN. Con respecto a la medida de resultados de laboratorio tanto la vía oral como la intramuscular demostraron una mejora de los índices bioquímicos del estado de coagulación durante la primera semana de vida, sin hallarse diferencias significativas entre ambas. Sin embargo, no hay evidencia de que esto se traduzca en diferencias en el estado de coagulación del recién nacido. (3, 16-18)

## RECOMENDACIONES

En función de la evidencia científica disponible, en Uruguay se recomienda realizar la profilaxis de la EHRN con la administración de una única dosis de vitamina K intramuscular al nacimiento o en las primeras 6 horas de vida.

Se utilizará fitomenadiona para uso intramuscular a la dosis de 1 mg i/m independiente de la edad gestacional. En prematuros extremos puede optarse por la vía intravenosa lenta.

## Bibliografía

- 1) Kazmin A, Wong RC, Sermer M, Koren G. Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn. An update. Canadian Family Physician 2010, 56: 1291-2

- 2) Óscar N. Resurgimiento de la enfermedad hemorrágica. *Salud Pública de México*. 2002;44:57—9.
- 3) 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.
- 4) Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M, Golding J, Greenwood R, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ*. 1992;305:341—6.
- 5) McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993–94 and 2001–02. *Arch Dis Child* 2007; 92:759–766
- 6) Ross A, Davies M, Davies M. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34:434—7.
- 7) O'Connor E, Addiego Jr, E, O'Connor E, Addiego J. Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr*. 1986;108:616—19.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Jorgensen F, Felding P, Vinther S, Andersen E. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:304—7.
- 13) Maurage 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.
- 14) 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.
- 15) Arteaga Vizcaíno M, Espinoza Holguin M, Torres Guerra E, Ezewald M, Quintero J, Vizcaíno 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.
- 16) Martín-López JE, Carlos-Gil AM, Rodríguez-López R, Villegas-Portero R, Luque-Romero L, Flores-Moreno S. La vitamina K como profilaxis para la enfermedad hemorrágica del recién nacido. *Farm Hosp*. 2011; 35(3):148—155.
- 17) Sanchez Luna M, Pallás Alonso CR, Botet Mussons F, Echaniz Urcelay I, Castro Conde JR, Narbona E y Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el cuidado y atención del recién nacido sano en el parto y en las primeras horas después del nacimiento. *An Pediatr(Barc)*.2009;71(4):349–361

18) Barros FC, Bhutta ZA, Batra MA, Hansen T, Victora CG, Rubens CE. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. BMC Pregnancy and Childbirth 2010, 10 (Suppl 1):S3