

Profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido en la Comunidad Valenciana: Aspectos actuales y tendencias

J. Miranda Mallea, J.C. Gómez Taylor, V. Roqués Serradilla

Resumen. Objetivo: Valorar las tendencias en la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido en la Comunidad Valenciana.

Material y métodos: Para ello, se envió un cuestionario a todas las maternidades públicas, recogiendo las pautas de profilaxis en cada una de ellas, incluyendo la dosis y la vía de administración, así como la existencia de cambios en dichas pautas en los últimos diez años.

Resultados: Durante el periodo del estudio nacieron en esta Comunidad un total de 397.104 niños. En 1985, las trece unidades existentes administraban la profilaxis vía intramuscular. En 1990, de dieciséis unidades, quince la administraban intramuscular y una oral. En el momento actual, de los dieciocho centros de nuestra comunidad catorce (77,8 %) administran la vitamina K vía intramuscular y cuatro (22,2 %) vía oral. Estos últimos cubren una población que supone el 17,9 % de los nacidos vivos durante el año 1994.

Conclusiones: En nuestra Comunidad no se observa la tendencia observada en otros países europeos hacia la profilaxis por vía oral. Dado que no está completamente establecida la eficacia de esta vía para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica tardía, debería establecerse un control centralizado de todos los casos de enfermedad hemorrágica para comprobar la seguridad de dicha forma de administración.

An Esp Pediatr 1996;45:631-634.

Palabras clave: Vitamina K; Enfermedad hemorrágica; Tendencias.

PROPHYLAXIS OF HEMORRHAGIC DISEASE OF THE NEWBORN IN THE COMMUNITY OF VALENCIA: CURRENT ASPECTS AND TRENDS

Abstract. Objective: The aim of this study was to document the current patterns and trends in the prophylaxis of hemorrhagic disease of the newborn in the Community of Valencia.

Patients and methods: We sent a questionnaire to all public maternity units asking about prophylaxis instructions, including dosage, via of administration and changes in these instructions during the last ten-year period.

Results: During the study period, a total of 397,104 infants were born. In 1985, all thirteen maternity units gave intramuscular prophylaxis. In 1990, fifteen of 16 maternity units gave parenteral prophylaxis, with the other giving oral vitamin K. Currently, of the eighteen public center 14 (77.8%) give intramuscular prophylaxis and the remaining 4 (22.2%) use an oral route. These 4 centers cover an area representing a population of 17.9% of the live births in 1994.

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Correspondencia: Javier Miranda Mallea.

C/. Poeta Alberola, 7-2. 46018. Valencia.

Recibido: Diciembre 1995

Aceptado: Septiembre 1996

Conclusions: In our community there is little evidence of change to oral route for the administration of vitamin K in the prophylaxis of hemorrhagic disease of the newborn. Because a doubt remains in the efficacy of oral vitamin K, a centralized system to control all cases of hemorrhagic disease of the newborn should be established in order to check the security of this route of administration.

Key words: Vitamin K. Hemorrhagic disease of the newborn. Trends.

Introducción

En 1990 Golding y cols⁽¹⁾ encontraron una asociación no esperada entre la administración parenteral de vitamina K en el periodo neonatal como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN) y un aumento de riesgo de cáncer en la infancia. Posteriormente, en otro estudio llevado a cabo en 1992 confirmaron dicha asociación⁽²⁾, aunque ésta ha sido discutida más tarde por numerosos autores⁽³⁻⁵⁾.

Ello, junto con las reticencias a la administración de medicaciones por vía parenteral en el neonato, ha producido un cambio en las pautas de profilaxis de la EHRN en varios países, fundamentalmente en el Reino Unido, Alemania, Suecia y Australia. En estos países la tendencia actual se dirige hacia la administración de la vitamina K por vía oral, con amplia variabilidad en la cantidad y el número de dosis, aun cuando la asociación entre la vitamina K intramuscular y la aparición de cáncer ha sido posteriormente rebatida, y presenta otros inconvenientes como la necesidad de administrar dosis repetidas y la posibilidad de aparición de enfermedad hemorrágica tardía.

No existen datos publicados sobre la tendencia en las pautas de profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido en nuestro país, lo que nos llevó a la realización del presente trabajo.

Material y métodos

En septiembre de 1995 se envió un cuestionario a las maternidades públicas de la Comunidad Valenciana, solicitando información sobre la existencia de una pauta de profilaxis de la EHRN mediante administración de vitamina K a los recién nacidos, la dosis y la vía de administración, el número total de dosis, los cambios efectuados en dichas pautas desde 1985 y en caso afirmativo la pauta previa, y el número total de partos anua-

Tabla I Tendencias en la profilaxis con vitamina K en el recién nacido en la Comunidad Valenciana durante los últimos diez años (número de centros y porcentaje sobre el total)

	1985	1990	1995
Vitamina K oral	-	1 (6,7%)	4 (22,2%)
Vitamina K i.m.	13 (100%)	14 (93,3%)	14 (77,8%)
Total	13 (100%)	15 (100%)	18 (100%)

les. Se solicitó además información sobre la presencia de casos de enfermedad hemorrágica del recién nacido, bien en niños nacidos en el propio hospital bien en niños recibidos de extra-muros. Se dejó a voluntad del encuestado la ampliación de detalles en caso de existir algún caso de enfermedad hemorrágica.

Se tomó inicialmente un periodo de dos meses para la recepción de los cuestionarios. Transcurrido este tiempo, en los casos en los que no se recibió respuesta se contactó vía telefónica para completar los datos correspondientes a toda la Comunidad Valenciana.

Resultados

Se enviaron cuestionarios a las dieciocho maternidades públicas de la Comunidad Valenciana, distribuidas de la siguiente forma: Ocho de ellas pertenecientes a la provincia de Valencia, dos a la de Castellón y ocho a la de Alicante. Estos centros cubren asistencia para una población que supera los 3.850.000 personas. En total, el número de nacidos vivos en nuestra Comunidad durante el periodo del estudio fue de 397.104 niños.

Se recibió respuesta directa de diecisiete centros, completándose los datos del centro restante por vía telefónica. Los resultados se detallan en la tabla I. Al inicio del periodo estudiado estaban en funcionamiento 13 unidades, comenzando su actividad durante el periodo del estudio los 5 centros restantes. En 1985 todos los centros en funcionamiento administraban vitamina K, y todos ellos lo hacían por vía intramuscular en dosis única. En 1990 funcionaban un total de dieciséis unidades, de las que quince administraban la profilaxis intramuscular en dosis única, y uno la administraba por vía oral. En 1995, de los 18 centros asistenciales 14 continúan administrando la vitamina K por vía parenteral, mientras que los 4 restantes han variado sus pautas y la administran por vía oral. De estos últimos, en tres se administra la vitamina K por vía intramuscular si el recién nacido presenta algún factor de riesgo obstétrico (prematuridad, parto por cesárea o instrumentado, patología materna o fetal, etc.).

De los cuatro centros que administran la profilaxis vía oral, en tres se administra una dosis única, y el cuarto administra dos dosis, una al nacimiento y la otra previa al alta. En todos ellos se repite la dosis si se observa en las horas siguientes a su ad-

ministración la presencia de vómitos o regurgitaciones. Los cuatro hospitales que utilizan la vía oral para la profilaxis de la EHRN pertenecen a la provincia de Valencia, atendiendo al 35,6% del total de niños nacidos en dicha provincia y el 17,9% de los nacidos en la Comunidad Valenciana en el año 1994. En las provincias de Castellón y Alicante, la totalidad de las maternidades públicas utilizan la vía parenteral para la administración de la vitamina K.

En 15 de los 18 centros no se tiene conocimiento de la existencia de casos de enfermedad hemorrágica del recién nacido en ninguna de sus formas, mientras que tres centros informan de la presencia de un número variable de casos de EHRN. De estos, dos son centros que administran la profilaxis con vitamina K por vía oral. Sin embargo, dado que no se han utilizado criterios diagnósticos definidos previamente, y que en algunos casos se trata de partos domiciliarios sin la profilaxis adecuada, no se pueden extraer conclusiones de este hecho.

Discusión

En los trabajos publicados en el Reino Unido por Golding y cols^(1,2), se concluye que en los niños que reciben vitamina K parenteral en el periodo neonatal existe un riesgo relativo aumentado de padecer cáncer, fundamentalmente leucemia, en etapas más avanzadas de la edad pediátrica comparado con aquellos niños que reciben la vitamina K vía oral o que no la reciben. Se ha intentado explicar esta relación mediante una inestabilidad cromosómica debida a las altas concentraciones plasmáticas de vitamina K₁, alcanzadas tras la administración parenteral pero no tras la utilización por vía oral, hecho comprobado *in vitro* y en estudios animales⁽⁶⁾, pero que no ha podido ser demostrado *in vivo*⁽⁷⁾.

Ello, junto con la reticencia a la administración de medicaciones por vía intramuscular en el periodo neonatal, ha motivado el cambio de pautas para la profilaxis de la EHRN en varios países. Existen cada vez más centros que administran la vitamina K por vía oral, incluso a pesar de que en algunos de esos países no existen preparados comerciales autorizados para su uso por dicha vía.

Ya inmediatamente después de la publicación de los trabajos de Golding y cols, se apuntó el hecho de que la incidencia de leucemia había permanecido constante desde antes de la introducción de la profilaxis con vitamina K^(8,9). Numerosos estudios epidemiológicos posteriores, como los llevados a cabo por Ekelund en Suecia⁽³⁾, Olsen en Dinamarca⁽⁴⁾ y Klebanoff en Estados Unidos⁽⁵⁾, han puesto en duda dicha asociación. Estos estudios de cohortes evaluaban cerca de 1.750.000 recién nacidos expuestos a la vitamina K en el postparto inmediato, sin encontrar asociación con la aparición posterior de cáncer.

A pesar de ello, en el Reino Unido el 73% de los centros han cambiado sus pautas en los últimos tres años, pasando a utilizar la vía oral el 58% de las maternidades británicas⁽¹⁰⁾. En Alemania se ha observado un fenómeno similar, e incluso en diciembre de 1992 la Sociedad Alemana de Pediatría recomendó el abandono de la vía parenteral para la profilaxis de la EHRN⁽¹¹⁾. En Suecia

se introdujo la profilaxis por vía oral en 1986, y en 1990 era recibida por el 80% de todos los recién nacidos⁽¹²⁾. La Academia Americana de Pediatría, por medio de su Comité del feto y el recién nacido se pronunció recientemente recomendando el mantenimiento de la vía parenteral como de elección para la administración de la vitamina K⁽⁵⁾. En nuestro país, la Comisión de Estándares para la atención al recién nacido sano, establecida por la Sección de Neonatología de la Asociación Española de Pediatría, recomienda la vía oral para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

No existen estudios en nuestro país que evalúen las tendencias en las pautas a este respecto. En nuestra Comunidad, hemos encontrado un escaso uso de la vía oral para la administración de la vitamina K, utilizándose únicamente en el 18% de los niños nacidos en 1994. Ello contrasta con las tendencias actuales de los países en los que existe bibliografía publicada respecto a este tema, donde la vía oral ha pasado a ser la más utilizada en la profilaxis de la enfermedad hemorrágica.

Tras el paso a la administración oral de la vitamina K, se han planteado múltiples dudas respecto a su eficacia en los niños con lactancia materna exclusiva. Quedan por aclarar aspectos como el número total de dosis necesario, la cantidad a administrar, la edad óptima para su administración, y la absorción de la vitamina K por vía enteral. Los niveles séricos de vitamina K en el recién nacido normal alimentado al pecho son bajos si no recibe vitamina K suplementaria al nacimiento, oscilando entre 150 y 700 pg/ml⁽¹³⁾. Si se administra profilaxis oral en dosis única, estos niveles aumentan a 800 pg/ml a las dos semanas, para volver a descender rápidamente a partir de entonces al nivel previo de los no suplementados⁽¹⁴⁾. En caso de administración intramuscular, los niveles alcanzan 1.600 pg/ml y posteriormente también descienden para ser iguales a los no suplementados a los tres meses de edad^(14,15). Por lo tanto, para mantener elevados los niveles séricos de vitamina K en niños con lactancia materna exclusiva parece claro que debe administrarse un régimen de dosis repetidas^(13,16-18).

En la práctica, se ha comprobado que para la profilaxis de la forma clásica de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, es decir, aquella que se produce durante la primera semana de vida, son igualmente eficaces la vía oral y la intramuscular⁽¹⁷⁾. Este hecho indica que los niveles séricos de vitamina K alcanzados tras la dosis oral única durante esa primera semana son suficientes para prevenir la EHRN.

Sin embargo, para la forma tardía la administración oral única es insuficiente. En los países donde se ha observado la tendencia al aumento de la administración oral aparecen más casos de EHRN tardía, aquella que precisamente conlleva mayor morbimortalidad por debutar preferentemente en forma de hemorragia intracraneal grave. Así, en Alemania se encontraron 11 casos de EHRN tardía en recién nacidos con profilaxis oral en un periodo de seis meses, incluso en niños que habían recibido las tres dosis recomendadas, cuando la incidencia anterior en niños con profilaxis intramuscular haría esperar un número máximo de cinco casos⁽¹⁹⁾. En Gran Bretaña, de igual manera, se sugiere un

aumento de la incidencia en la EHRN tardía desde que se utiliza la vía oral⁽²⁰⁾. En Suecia, durante el trienio 1986-1988, con profilaxis parenteral, únicamente se notificó un solo caso de EHRN tardía entre 250.000 nacidos vivos, mientras que en el trienio 1987-1989, con profilaxis oral, se produjeron 17 casos entre 332.686 nacidos vivos⁽²¹⁾. Incluso en Australia, dado el aumento del número de casos de enfermedad hemorrágica tardía, la Sociedad Pediátrica Australiana ha recomendado el abandono de la vía oral y la vuelta a la profilaxis por vía intramuscular⁽¹²⁾.

Ello podría explicarse, al menos en parte, por la baja cumplimiento del tratamiento cuando éste se administra en forma oral repetida. En Gran Bretaña, menos del 40% de los recién nacidos completaron las tres dosis orales recomendadas, aumentando así el riesgo de enfermedad hemorrágica⁽²²⁾. Hay que añadir, además, la posibilidad de que existan alteraciones en la absorción de las vitaminas liposolubles en niños con patología hepática crónica que pueden permanecer asintomáticos y diagnosticarse después del sangrado^(23,24). Este último hecho podría evitarse con la utilización de nuevos preparados de vitamina K en forma micelar, que mejorarían su absorción a nivel intestinal, y cuya efectividad como profilaxis de la EHRN está siendo evaluada^(25,26).

Como conclusiones, podemos determinar que en nuestra Comunidad la tendencia observada en otros países hacia una profilaxis con vitamina K oral para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es mucho menor, con predominio de la vía intramuscular para su administración. Pensamos también que en tanto se evalúa la efectividad de los nuevos preparados micelares, y dado que el riesgo de cáncer parece definitivamente descartado mientras que el de hemorragias tardías no lo es, procede mantener la vía parenteral en la profilaxis de la EHRN. En caso de continuarse con la vía oral, existe la necesidad de un control centralizado de todos los casos de enfermedad hemorrágica del recién nacido para evaluar la eficacia de dicha forma de administración.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de todas las maternidades públicas de la Comunidad Valenciana por su rápida remisión de los datos, sin la cual no hubiera podido efectuarse este trabajo.

Bibliografía

- 1 Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990; **62**: 304-308.
- 2 Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labor. *BMJ* 1992; **305**:341-346.
- 3 Ekelund H, Finnström O, Gunnarskog J, Källen B, Larsson Y. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *BMJ* 1993; **307**: 89-91.
- 4 Olsen JH, Hertz H, Blinkenberg K, Verder H. Vitamin K regimens and incidence of childhood cancer in Denmark. *BMJ* 1994; **308**: 308-309.
- 5 Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Eng J Med* 1993; **329**: 905-908.

- 6 Israels LG, Friesen E, Jansen AH, Israels FG. Vitamin K1 increases sister chromatid exchange in vitro in human leukocytes and in vivo in fetal sheep cells: A possible role for "vitamin K deficiency" in the fetus. *Pediatr Res* 1987; **22**: 405-408.
- 7 Cornelissen M, Smeets D, Merckx G, De Abreu R, Kollee L, Monnens L. Analyses of chromosome aberrations and sister chromatid exchange in periferal blood lymphocytes of newborn after vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Res* 1991; **30**: 550-553.
- 8 Vitamin K ad hoc Task Force. American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; **91**: 1001-1003.
- 9 Draper GJ, Stiller CA. Intramuscular vitamin K and childhood cancer. *BMJ* 1992; **305**: 709.
- 10 Barton JS, Tripp JH, McNinch AW. Neonatal vitamin K prophylaxis in the British Isles: current practices and trends. *BMJ* 1995; **310**: 632-633.
- 11 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Vitamin K prophylaxe bei Neugeborenen. *Deutsches Arzteblatt* 1993; **90**: 53-54.
- 12 Greer FR. Vitamin K deficiency and hemorrhage in infancy. *Clin Perinatol* 1995; **22**: 759-777.
- 13 Cornelissen EAM, Kollée LAA, De Abreu RA, Motohara K, Monnens LAH. Prevention of vitamin K deficiency in infancy by weekly administration of vitamin K. *Acta Paediatr* 1993; **82**: 656-659.
- 14 Cornelissen EAM, Kollée LAA, De Abreu RA, van Baal JM, Motohara K, Verbruggen B, Monnens LAH. 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**: 1250-1254.
- 15 Hogenbirk K, Peters M, Bouman P, Sturk A, Büller HA. The effect of formula versus breast feeding and exogenous vitamin K1 supplementation on circulating levels of vitamin K1 and vitamin K1-dependent clotting factors in newborns. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 72-74.
- 16 von Kries R, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis: Report of scientific and standardizacion subcommittee on perinatal hemostasis. *Thromb Haemost* 1993; **69**: 293-295.
- 17 Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GEG. Vitamin K to neonates: Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**: 304-307.
- 18 Cornelissen EAM, Kollée LAA, Van Lith TGPI, Motohara K. Evaluation of a daily dose of 25 mcg vitamin K1 to prevent vitamin K deficiency in breast fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**: 301-305.
- 19 von Kries R, Göbel U. Oral vitamin K prophylaxis and late haemorrhagic disease of the newborn. *Lancet*, 1994; **343**: 352.
- 20 Barton JS, Mc Ninch AW, Tripp JH. Oral vitamin K prophylaxis and frequency of late vitamin K deficiency bleeding. *Lancet*, 1994; **343**: 1168.
- 21 Ekelund H. Late haemorrhagic disease in Sweeden 1987-1989. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**: 966-968.
- 22 Croucher C, Azzopardi D. Compliance with recommendations for giving vitamin K to newborn infants. *BMJ* 1994; **308**: 894-895.
- 23 Von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Repeated oral vitamin K prophylaxis in West Germany: Acceptance and efficacy. *BMJ* 1995; **310**: 1097-1098.
- 24 Payne NR, Hasegawa DK. Vitamin K deficiency in newborns: A case report in alfa-1-antitrypsin deficiency and a review of factors predisposing to hemorrhage. *Pediatrics* 1984; **73**: 712-716.
- 25 Schubbiger G, Tönz O, Grüter J, Shearer MJ. Vitamin K1 concentration in breast-fed neonates after oral or intramuscular administration of a single dose of a new mixed-micellar preparation of phylloquinone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**: 435-439.
- 26 Maurage C, Dalloul C, Moussa F, Cara B, Dudragne D, Lion N, Amédée-Manesme O. Efficacité de l'administration orale d'une solution micellaire de vitamine K en période néonatale. *Arch Pédiatr* 1995; **2**: 328-332.