

Vitamina K

Uso adecuado

Ubier E. Gómez, Ignacio Rodríguez · Medellín

La vitamina K es en realidad un grupo de sustancias que comparten una estructura química similar (anillo de naftoquinona). Este grupo vitamínico liposoluble es esencial para el adecuado funcionamiento de múltiples proteínas humanas, tales como ciertos factores de la coagulación y proteínas de la matriz ósea. En el ser humano la principal fuente de vitamina K proviene de la ingestión de vegetales verdes, y además es sintetizada por las bacterias del intestino grueso. Como medicamento se utiliza con frecuencia en pacientes de todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos. Debido a su importancia clínica y terapéutica, es indispensable el conocimiento de las características de cada una de las formas de vitamina K para así lograr el uso racional de la misma, optimizar sus beneficios y al mismo tiempo evitar y reconocer su toxicidad. El personal médico está familiarizado con la vitamina K, pero generalmente desconoce las características de los dos preparados de la vitamina que se expenden en nuestro país: la vitamina K1 y la K3. Ello conlleva a errores terapéuticos y aumenta potencialmente los riesgos de reacciones adversas a medicamentos (RAM). El presente artículo contiene una revisión sobre las características de los diferentes tipos de vitamina K y pretende ser una guía terapéutica para su uso adecuado. (*Acta Med Colomb* 2000;25:44-51).

¿Qué es la vitamina K?

En 1929 Dam y colaboradores observaron que las gallinas alimentadas con una dieta no balanceada desarrollaban hemorragias de manera espontánea. Siete años más tarde, el mismo grupo descubrió que al agregar hígado de cerdo y alfalfa a la dieta de estas aves se podía corregir la hemorragia, por lo que dedujeron la presencia de una sustancia que llamaron "koagulation factor" o vitamina K (1, 2).

La vitamina K es una sustancia que en su forma reducida actúa como cofactor de la enzima gama-glutamyl carboxilasa, convirtiendo los residuos glutamato (glu) de la región N-terminal a gama-carboxiglutamato (gla) en las proteínas llamadas *vitamino-K dependientes*. Este proceso de gama carboxilación requiere de energía la cual es suministrada por la oxidación de la vitamina K reducida (KH₂) a vitamina K 2,3 epóxido (KO) (Figura 1) (3).

La vitamina K es un factor esencial para la coagulación normal. Los factores de la coagulación II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S se forman en el hígado a partir de precursores que requieren ser carboxilados (gla), y es a estos residuos de gla donde se une el calcio, paso

esencial en la activación biológica de estas proenzimas. A nivel óseo sucede un proceso similar con la formación de proteínas de la matriz y la osteocalcina, las cuales son requeridas en los procesos de mineralización ósea. La vitamina K también participa en la función de otras proteínas plasmáticas (proteína Gla de placa, Gas6, proteínas Glaricas en prolina, etc.) localizadas en el riñón, el pulmón, el bazo, los testículos y la placenta, cuyas funciones aún no están claramente determinadas (4, 5). Cuando existe deficiencia de vitamina K, los precursores inactivos de esos factores no se unen al calcio, se acumulan en el plasma y además de no ser funcionales pueden incluso actuar como antagonistas de la misma vitamina K, en el fenómeno denominado "proteínas inducidas por antagonistas de la vitamina K" (4). Las proteínas vitamino-K dependientes comparten una homología en su secuencia tanto a nivel genético como proteico, y al parecer esta similitud es debida a que provienen de un mismo gen ancestral (5-7).

El uso de la vitamina K en la práctica hospitalaria es una conducta relativamente común, ya que es uno de los fármacos de administración rutinaria en el neonato y se

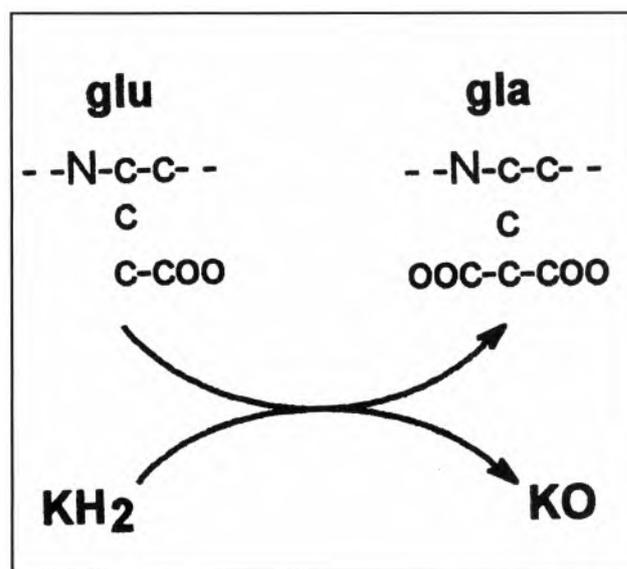


Figura 1. Carboxilación de prozímógenos mediada por la vitamina K reducida

Dr. Ignacio Rodríguez: Médico Internista y Farmacólogo Clínico, Profesor de la Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología y Toxicología; Dr. Ubier E. Gómez: Médico Residente de Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

emplea en pacientes con patologías que tienen como común denominador la prolongación del tiempo de protrombina (TP), por ejemplo pacientes excesivamente anticoagulados con warfarina.

Las vitaminas K tienen como núcleo común un anillo de naftoquinona sustituida con un grupo metilo en la posición 2 y una cadena lateral alifática en la posición 3 la cual está constituida por un número repetido de unidades de cinco carbonos insaturados (prenil). Es precisamente esta cadena alifática lateral la que le confiere la capacidad de cofactor para la carboxilasa dependiente de vitamina K y al mismo tiempo permite la clasificación de las vitaminas K en tres categorías principales, según la longitud y la saturación del radical prenil (8) (Figura 2).

1. Vitamina K₁ (fitonadiona o filoquinona). Es sintetizada básicamente por las plantas superiores y algas, se concentra en los cloroplastos y participa en el transporte de electrones durante la fotosíntesis (9). La abreviatura recomendada para la filoquinona por la IUPAC-IUB es "K" (aunque se usa más comúnmente K₁). Posee cuatro residuos prenil, el primero de los cuales es insaturado (10).

2. La vitamina K₂ (menaquinona o menatetrenona). Representa una familia de compuestos diversos, sintetizados por la flora saprofita intestinal y en la naturaleza por un gran número de géneros bacterianos (11). Se concentra en las membranas celulares especialmente en el retículo endoplásmico y las mitocondrias. La abreviatura recomendada para las menaquinonas por la IUPAC-IUB es "(MK-n)" donde p representa el número de unidades prenil (todos insaturados). Las principales formas son la MK-6 producida por *Eubacterium lentum*, MK-7 por *Veilonella sp.*, MK-8 por *enterobacterias sp.* y MK-10 y MK-11 por *Bacteroides sp* (10).

3. La vitamina K₃ (menadiona y su análogo sintético hidrosoluble difosfato sódico de menadiol). Esta estructura no se encuentra en la naturaleza, es un compuesto sintético que carece de la cadena lateral prenil. Para su adecuado funcionamiento como vitamina K debe adquirir las cadenas laterales, proceso que usualmente es llevado a cabo a nivel hepático (12).

La vitamina K (quinona) es convertida en vitamina K reducida (KH₂, hidroxiquinona o quinol) por la vitamina K reductasa. La vitamina KH₂ es el sustrato para la carboxilación de prozimógenos (ejemplo: factores de la coagulación II, VII, IX y X) a enzimas activas. El dióxido de carbono y el oxígeno son necesarios para esta reacción y la vitamina KH₂ es convertida en vitamina K 2,3 epóxido (KO). La vitamina K es regenerada a partir de la vitamina KO por la enzima vitamina K epóxido reductasa que la convierte en quinona, continuando el ciclo con la participación de la enzima vitamina K reductasa. La warfarina y los anticoagulantes derivados inhiben la enzima vitamina K epóxido reductasa y en menor proporción la vitamina K reductasa (13). La vitamina K exógena en grandes dosis permite superar el bloqueo inducido por la warfarina, ya que puede ser reducida por la reductasa dependiente de NADH, la cual no es afectada por este anticoagulante oral (Figura 3).

Absorción y biodisponibilidad

La absorción en el intestino delgado de la vitamina K₁ proveniente de la dieta requiere de las mismas condiciones que rigen para las vitaminas liposolubles A, D y E; es decir, que es necesaria su solubilización en micelas compuestas por sales biliares y productos de la lipólisis pancreática. La carencia sales biliares y enzimas pancreáticas afecta la absorción de la vitamina K₁ (por ejemplo, la obstrucción del conducto biliar común), pudiendo originar incluso cuadros hemorrágicos (14). Para obviar esta limitante de la fitonadiona, existe una presentación farmacéutica de la vitamina K₁ que viene en forma de micelas mixtas con lecitina y sales biliares la cual permite su absorción por vía oral. En la forma parenteral, no se requiere de ningún tipo de micelas, pudiéndose aplicar por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular. Es importante tener en cuenta que en su forma parenteral la fitonadiona es incompatible con el ácido ascórbico, la cianocobalamina, la dobutamina, la fenitoína, la oxitocina y el pentobarbital (14-18). La vitamina K₁ es metabolizada predominantemente a nivel hepático con oxidación mitocondrial y glucuronidación en el retículo endoplásmico (19).

Todavía se desconoce hasta qué grado es aprovechable por el ser humano la vitamina K₂ sintetizada por la flora bacteriana del colon, ya que usualmente esta vitamina se encuentra como componente integral de la membrana bacteriana, e incluso en su forma libre es totalmente insoluble en agua. Existe evidencia experimental de que pequeñas cantidades de MK-4 de cadena corta (producto

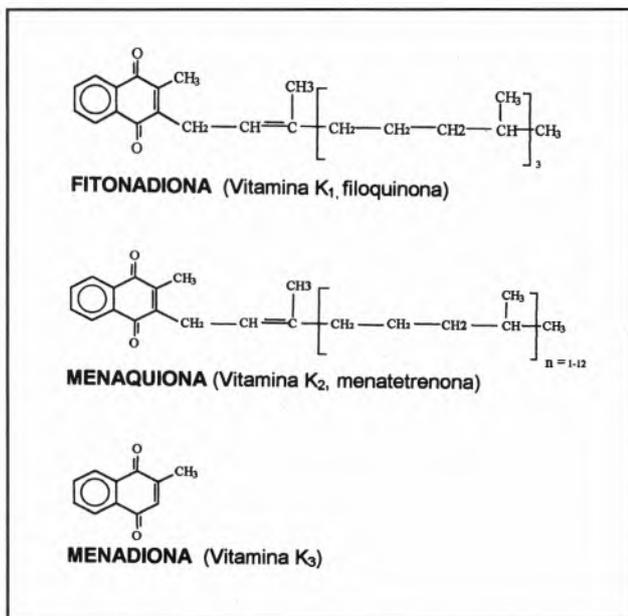


Figura 2. Estructura química de las principales vitaminas K

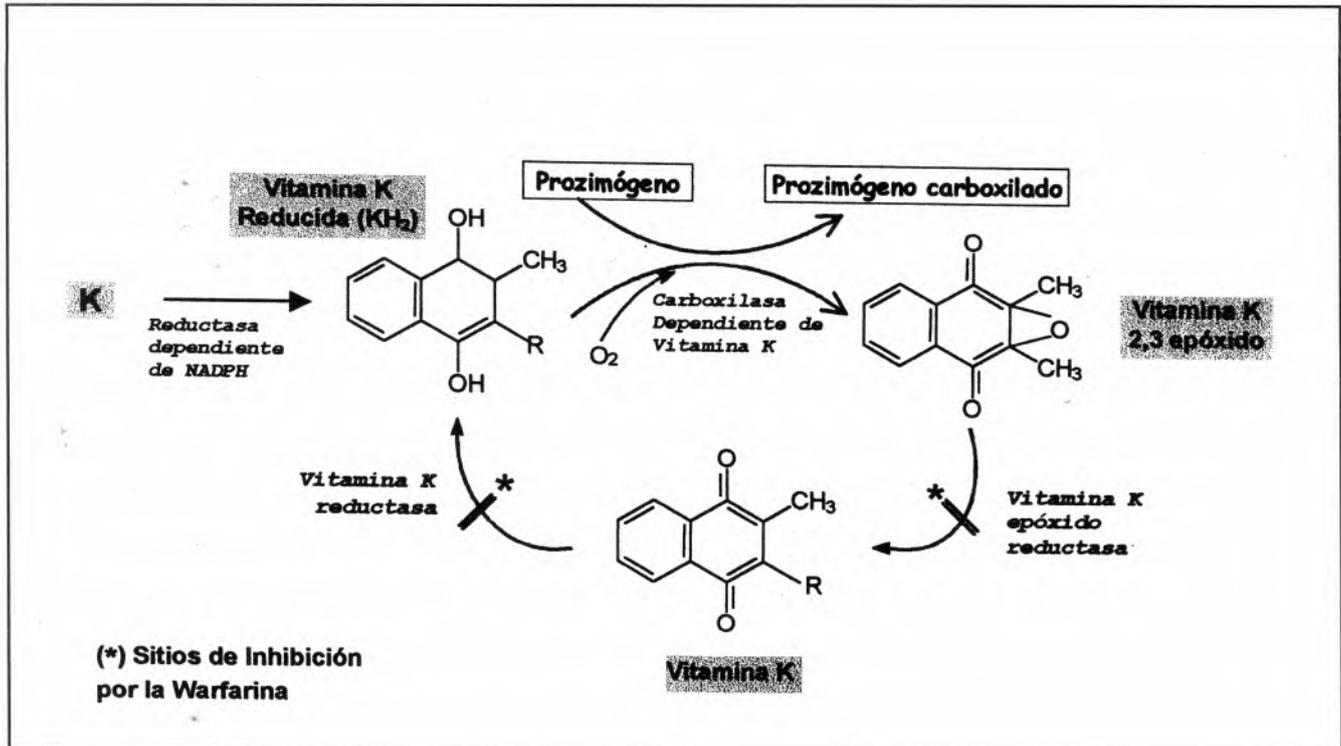


Figura 3. Ciclo de la vitamina K, efecto de la warfarina y de la vitamina K exógena

bacteriano infrecuente) pueden ser absorbidas por vía porta, pero la más representativa de las menaquinonas de cadena larga, la MK-9 no se absorbe por esta ruta (20). Hasta la fecha es muy poco lo que se conoce sobre los parámetros farmacocinéticos de la vitamina K₂.

La vitamina K₃ y su derivado el menadiol, por su característica de hidrosolubilidad, se absorben directamente del tracto gastrointestinal aun en ausencia de sales biliares (3, 9). Gracias a esta característica su biodisponibilidad oral es mayor sin necesidad de formación de ningún tipo de micelas. El menadiol se metaboliza a menadiona en el hígado y se reduce a la forma hidroquinona que posteriormente es eliminada en la orina y en la bilis en forma de glucurónidos y sulfatos.

Requerimientos diarios de vitamina K

Los requerimientos nutricionales diarios según la "Food and Nutrition Board" son del orden de 1 mg/kg al día de filoquinona para adultos y de diez veces esta cantidad para los niños. En la Tabla 1 se enumeran los contenidos de filoquinona en alimentos comunes, siendo los vegetales verdes, las legumbres y el aceite de soya los productos que contienen una concentración mayor de la vitamina. Debemos recordar que incluso con una alimentación deficiente en vitamina K, existe producción de la misma por bacterias del aparato gastrointestinal, de tal forma que la desnutrición "pura" es una causa poco frecuente de la deficiencia de esta vitamina, y usualmente coexisten condiciones patológicas o medicamentos que predisponen a las manifesta-

ciones clínicas por deficiencia de factores vitamino-K dependientes (21, 22).

Efectos tóxicos de la vitamina K

La menadiona (K₃) ha sido asociada con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y kernicterus en recién nacidos (especialmente prematuros y pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa). Se ha sugerido que el mecanismo por el cual se produce la hiperbilirrubinemia es la oxidación de la bilirrubina cuando hay deficiencia de vitamina E, pero aún no hay consenso en las teorías que explican la etiología de este tipo de reacciones (9, 23, 24).

Se ha informado que la vitamina K₁ puede provocar colapso cardiovascular cuando es administrada en forma intravenosa, fenómeno directamente relacionado con la velocidad de la infusión. La causa de esta reacción no es clara pero han sido implicados fenómenos anafilácticos y vasodilatación generada por el *camphor*, que es un derivado del aceite de ricino que se utiliza como excipiente en la preparación de las ampollas (25-27).

Con muy poca frecuencia la vitamina K₁, en cualquiera de sus presentaciones, puede producir hipersensibilidad retardada en el sitio de inyección intramuscular (28, 29).

Aún existe debate sobre el papel de la vitamina K intramuscular en el momento del nacimiento y el riesgo de desarrollar leucemias. Si bien los resultados hasta la fecha no han sido claros y no se ha encontrado mayor evidencia, tampoco se ha podido demostrar la ausencia de asociación ("ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia").

Tabla 1. Contenido de vitamina K en alimentos comunes

0.1-1.0 mcg/100 gm	1.0-10 mcg/100 gm	10-100 mcg/100 gm	100-1000 mcg/100 gm
Arroz	Aceite de maíz	Pepino	Aceite de soya
Atún	Avena	Frijoles	Berro
Carne magra de cerdo	Ciruelas Fresas	Coliflor	Brócoli
Espaguetis	Hígado	Lechuga	Repollo
Filete de salmón	Higos	Puerros	Col
Papas	Melocotones	Cereales	Col de Bruselas
Yoghurt	Pimienta		Espinaca
Huevos	Ruibarbo		Perejil
Levadura	Tomates		Lentejas
Sandía	Trigo		Garbanzos
Naranjas	Uvas		Habichuelas
Harina	Apio		
Maní	Germen de trigo		
Melón	Cebada		
Maíz	Manzanas		
Leche de vaca	Quesos		
Champiñones	Carne de ternera		
Piña	Mantequilla		
Mango			
Bacalao			
Pollo			
Bananos			
Aguacate			
Pan blanco			
Tocino magro			
Hojuelas de maíz			
Carne de res			
Aceite de palma			

Hasta la fecha no ha sido publicado ningún metaanálisis que permita evaluar y comparar los resultados disponibles. Esta sospecha de riesgo no ha sido documentada con la administración oral de la vitamina K (30-34).

Análisis comparativo de las vitaminas K₁ y K₃

La vitamina K₁ es superior a otras formas de vitamina K disponibles en el mercado debido a que:

1. La vitamina K₁ es farmacológicamente más activa.
2. Requiere comparativamente dosis menores
3. No requiere de la adición de cadenas laterales (prenil) para ejercer su acción.
4. Actúa más rápidamente (6 horas en comparación con 12 horas) (35).
5. En relación con la vitamina K₃ (menadiona), la vitamina K₁ tiene muy baja probabilidad de inducir hemolisis, hiperbilirrubinemia y kernicterus en neonatos o hemolisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

La única ventaja que presentaba la vitamina K₃ antes de la aparición de la vitamina K₁ en micelas mixtas, era la capacidad de ser absorbida por vía oral. En nuestro medio la única preparación disponible de vitamina K₁ es en forma de micelas mixtas de tal manera que la ampolla puede ser utilizada tanto por vía parenteral como oral (35, 36).

Deficiencia de vitamina K

Cualquier interferencia en el ciclo de la vitamina K (absorción, transformación y acción) (Figura 3) puede llevar a manifestaciones clínicas por deficiencia de factores vitamino-K dependientes. Las causas más frecuentes están enumeradas en la Tabla 2. Con frecuencia se presentan varios factores precipitantes en forma concomitante, siendo la suma de diversas alteraciones la responsable de las manifestaciones clínicas; por ejemplo, un hijo prematuro de una madre epiléptica desnutrida, un paciente anticoagulado con warfarina que recibe antibióticos de amplio espectro, etc.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina K son secundarias a la falta de carboxilación de las proteínas vitamino-K dependientes. Debido a la corta vida media de los factores de coagulación y al reconocimiento temprano de la hemorragia por déficit de factores, esta última es la manifestación cardinal de la deficiencia de vitamina K (5, 37). La medición de los tiempos de protrombina (TP-INR) permite el seguimiento de patologías y tratamientos (anticoagulantes orales) que tienen como denominador común la interferencia con el ciclo de la vitamina K. La medición directa de los niveles de vitamina K es técnicamente difícil, no es práctica y no se correlaciona adecuadamente con los niveles hepáticos de la vitamina. Otro parámetro que ha sido evaluado es la medición de

Tabla 2. Causas de deficiencia de vitamina K

CAUSAS	EJEMPLOS
• Deficiencia del recién nacido	Hijos de madres con tratamiento antiépiléptico
• Pobre alimentación	Anorexia nerviosa, nutrición parenteral total sin suplencia vitamínica
• Obstrucción biliar	Litiasis, estenosis, fistulas
• Malabsorción	Esprue, esteatorrea idiopática, enfermedad celiaca, colitis ulcerativa, enteritis regional, fistula gastrocólica, infestación por áscaris.
• Antagonistas farmacológicos de la vitamina K	Warfarina, indandionas, raticidas (Bromadiolona – Brodifacoum), antibióticos con cadena de metil tioetrazol (moxalactam, cefoperazona, cefamandol, etc.)
• Drogas que alteren la flora bacteriana intestinal	Antibióticos de amplio espectro, sulfas
• Drogas que alteren la absorción	Colestiramina
• Enfermedad hepática severa	Disminución en la síntesis de proteínas precursoras

osteocalcina carboxilada y no carboxilada como índice de actividad de la vitamina K a nivel óseo, pero hasta el momento sólo es un método experimental sin claras implicaciones clínicas (38).

El tratamiento de la deficiencia de vitamina K es la administración de vitamina K₁. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia y de la respuesta del paciente (39). Las dos indicaciones más frecuentes para el uso clínico de la vitamina K son: (a) la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido y (b) el tratamiento de la sobreanticoagulación por medicamentos que producen hipoprotrombinemia. En el caso de los recién nacidos se han aducido múltiples causas a la deficiencia de la vitamina K y sus factores asociados, entre los que se encuentran:

1. Las filoquinonas no cruzan la placenta.
2. Las bajas concentraciones de vitamina K en la leche humana.
3. Los bajos depósitos hepáticos de filoquinona en los recién nacidos.
4. La insuficiente colonización intestinal por bacterias.
5. La inmadurez hepática con disminución en la síntesis de factores vitamino-K dependientes.
6. El empleo en algunas madres epilépticas de terapia farmacológica anticonvulsivante, la cual puede inhibir en forma competitiva el transporte de la vitamina K a través de la membrana placentaria (40-43).

Para el tratamiento de las manifestaciones hemorrágicas de la deficiencia de vitamina K se debe tener en cuenta la vida media de los factores de la coagulación vitamino-K dependientes (Tabla 3) y entender que para la corrección del problema es necesaria la producción hepática de factores carboxilados (gla) los cuales son posteriormente liberados al plasma donde ejercen su actividad procoagulante. Por este motivo los factores de coagulación sólo empiezan a aumentar luego de 6 a 12 horas después de la administración de la vitamina K y el tiempo de protrombina toma

entre 24 y 48 horas para normalizarse. En caso de presentarse hemorragias severas que pongan en peligro la vida, la conducta es la transfusión de factores de la coagulación con plasma fresco, antes que la administración de vitamina K (44, 45).

Usos terapéuticos de la vitamina K

Vías de administración

La vía de administración y la dosis ideal es de la vitamina K₂ no han sido estudiadas en forma rigurosa. Existen múltiples esquemas con recomendaciones que oscilan entre 1 mg y 25 mgs (36, 37, 44, 45) y que proponen la utilización de las vías intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutánea (SC) y oral. La vía oral debe ser preferida en la medida de lo posible. La aplicación intravenosa de la vitamina sólo se debe usar en casos de urgencia, o cuando no sea posible emplear otra vía y siempre debe ser administrada en forma lenta y diluida sin exceder 1 mg/min (44). No se deben suministrar por vía IM o SC cantidades superiores a 5 ml en un solo lugar. La ruta IV es ligeramente superior a la vía oral para normalizar el TP debido a que la absorción oral toma aproximadamente 2 a 3 horas.

La vitamina K₁ por vía oral es absorbida en el intestino delgado en un proceso saturable dependiente de energía (46). Debido a que este mecanismo tiene una vida media corta, si se requiere suministrar altas cantidades de vitamina K₁ (50 a 100 mg/dosis), como es el caso de las

Tabla 3. Vida media de los factores de la coagulación vitamino-K dependientes.

FACTOR	Vida media (horas)
VII	5 - 6
IX	15 - 24
X	24 - 36
II	36 - 50
Prot. C	6 - 8
Prot. S	10 - 30

intoxicaciones, es aconsejable repartirlas en tres a cuatro dosis al día.

Profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido

La dosis empleada más frecuentemente en nuestro medio es de 1 mg de filoquinona intramuscular, la cual es adecuada para la profilaxis de las manifestaciones hemorrágicas tempranas y tardías. La administración oral de 2 mg es eficaz para la profilaxis de hemorragia temprana, pero existen dudas sobre su utilidad en la hemorragia tardía; por este motivo se han recomendado tres administraciones semanales de 2 mg por vía oral cada una, aunque hasta el momento no hay disponibles estudios sobre la efectividad de esta medida. Tal como lo discutimos anteriormente, aun está por determinar el papel real de la vitamina K intramuscular como factor de riesgo para el desarrollo de leucemias en niños. Las recomendaciones más aceptadas en la actualidad son: administración oral para neonatos de bajo riesgo y se reserva la vía intramuscular para los neonatos de alto riesgo (23, 47, 48).

Hay que recordar que la vitamina K₃ implica un alto riesgo de toxicidad en los neonatos (anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, kernicterus), motivo por el cual los autores no consideramos que las vitaminas sean intercambiables y se debe utilizar la fitonadiona (K₁) (3, 9, 49, 50).

Hipoprotrombinemia

La hipoprotrombinemia es el denominador común de los síndromes que cursan con deficiencia de vitamina K (malabsorción, cumarínicos, tóxicos, etc.). La decisión terapéutica se basa en las manifestaciones clínicas (hemorragia) y en la prolongación del TP (INR). El primer paso en el tratamiento es suspender los agentes anticoagulantes y los que potencien su efecto. Las consideraciones para el uso de la vitamina K son (37):

1. INR mayor de 5 sin evidencia de hemorragia pero con riesgo a desarrollarla: 1-2.5 mg orales de vitamina K₁
2. Necesidad de revertir rápidamente la anticoagulación porque el paciente va a ser llevado a cirugía o se le va a extraer un diente dentro de las próximas 24 horas: 2-4 mg orales de vitamina K₁ (dosis adicionales según necesidad).
3. INR mayor de 9, con o sin hemorragia activa no severa: 3-5 mg orales de vitamina K₁
4. INR mayor de 20 o hemorragia severa: aplicación de plasma fresco y vitamina K₁ 10 mg intravenoso lento, repetido según necesidad.

Es indispensable recordar que dosis altas de vitamina K pueden llevar a resistencia a la warfarina en pacientes que requieren anticoagulación terapéutica (por ejemplo, prótesis valvulares mecánicas); en estos casos se debe considerar el uso de la heparina. Para el tratamiento de pacientes con anticoagulación crónica que consultan por sobreanticoagulación, se han desarrollado múltiples fórmulas mate-

máticas que ayudan a calcular la dosis óptima de vitamina K para lograr el INR deseado. Los reportes han demostrado una buena correlación clínica, pero desgraciadamente han sido probados en grupos reducidos de pacientes y aún faltan estudios a gran escala que validen estos métodos (51, 52).

Otras aplicaciones clínicas de la vitamina K Osteoporosis

La osteocalcina y la proteína Gla de la matriz son proteínas vitamino-K dependientes que tienen una función reguladora en la formación de la matriz ósea. Aún no hay total claridad sobre el mecanismo de acción de estas proteínas, pero una de sus acciones conocidas es la inhibición de la actividad osteoclástica induciendo apoptosis.

Los niveles séricos bajos de filoquinona y altos de osteocalcina no carboxilada se asocian a una disminución de la masa ósea y son factores predictores de riesgo de fractura de cadera en las mujeres de edad avanzada (53). En el "Nurses Healthy Study" se le realizó seguimiento a 72.000 mujeres durante un período de 10 años y se presentaron 270 fracturas de cadera, causadas por traumas leves a moderados. El riesgo de fractura se relacionó inversamente con el consumo de lechuga, la principal fuente dietaria de vitamina K en esta cohorte (54).

La suplementación de vitamina K1 en mujeres postmenopáusicas conlleva a un aumento de los marcadores de formación ósea (osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea) y a una moderada disminución de los marcadores de resorción ósea (hidroxiprolina, deoxipiridinolina y calcio urinario). Hasta la fecha son muy pocos los estudios sobre la efectividad del tratamiento con vitamina K para evitar la pérdida de la mineralización ósea y disminuir la incidencia de fracturas. La mayoría de los estudios han sido realizados en el Japón y hacen falta más resultados con otros grupos étnicos y con una mayor población (55-60).

Nutrición parenteral total (NPT)

Pacientes con nutrición parenteral total requieren una suplencia semanal de 10 mg de vitamina K₁

Prurito

En un estudio sin controles de 19 pacientes con prurito secundario a linfoma o colestasis, la administración de vitamina K resultó efectiva en 12 casos para curar el prurito, en cuatro para aliviarlo y no fue eficaz en tres (61). Los reportes de casos son aislados y no existe ningún estudio controlado que avale esta indicación.

Infecciones por Staphylococcus aureus donde se documente la presencia de variantes de colonias pequeñas (SCVs).

Estas variantes de *S. aureus* son deficientes en menadiona (-80%) o hemina (-20%), razón por la cual fallan en la producción celular de ATP, rasgo que se expresa fenotípi-

camente por la reducción del tamaño de la colonia, la disminución en la producción de pigmento, la disminución en la capacidad de importar aminoácidos y ensamblar proteínas y un menor potencial eléctrico de membrana por defectos en el sistema de transporte de electrones. Todo esto lleva a que, en el laboratorio, estas colonias sean confundidas con contaminantes, a resistencia a los aminoglicósidos y a disminución en la sensibilidad a los betalactámicos (63). El bajo metabolismo y la mínima producción de proteínas les permite vivir indefinidamente (años) dentro de la célula hospedera, ocultas del sistema inmune y de la mayoría de los antibióticos, causando infecciones prolongadas, recaídas y refractariedad al tratamiento (64). *In vitro*, la mayoría de SCVs (-80%) regresan al fenotipo de la cepa silvestre cuando crecen en agar en presencia de menadiona (auxotropismo). Se ha postulado que el tratamiento con vitamina K puede producir reversión clínica del auxotropismo al inducir el fenotipo original de la cepa, obligándole así a recuperar la condición de patógeno extracelular, con la subsiguiente exposición al sistema inmune (65). Al recuperar el fenotipo silvestre se obtendría el mismo patrón de sensibilidad de la cepa paterna, lo que le devolvería la utilidad a los antibiogramas de la misma. Aún no se dispone de estudios experimentales que confirmen o rechacen tal postulado, pero es foco de activa investigación (66).

Conclusión y recomendaciones

Es indispensable que el personal encargado de la atención en salud esté familiarizado con las terapias farmacológicas más frecuentemente utilizadas; dentro de este grupo de medicamentos se encuentra la vitamina K. Infortunadamente, son pocos los profesionales que conocen a fondo las características de las vitaminas K, los diferentes tipos disponibles y las patologías asociadas con su inadecuado uso.

El fundamento del éxito de una terapia es el reconocimiento temprano de la patología y la selección adecuada de la modalidad más eficaz para cada caso. En nuestro medio se utilizan indistintamente las dos presentaciones de vitamina K, sin reconocer que la vitamina K₁ (fitonadiona) es la forma más recomendada para el tratamiento de patologías que cursan con una alteración del ciclo de la vitamina K. Si bien la incidencia de reacciones adversas es baja, no se puede subestimar la importancia de las que se presentan. Los autores consideramos que la vitamina K₁ no es sustituible por la vitamina K₃, ni esta última constituye un sustituto seguro para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la hipoprotrombinemia tóxica o aquella inducida por medicamentos. En la medida de lo posible se debe preferir la vía oral a la parenteral, siempre y cuando se disponga (como en nuestro medio) de la fitonadiona en forma de micelas mixtas. Tal vez una de las limitantes para la adopción de esta práctica en Colombia es que la única presentación de vitamina K₁ disponible viene en forma de

ampolla, pero hay que reconocer que el contenido de la ampolla es completamente adecuado para ser administrado en forma oral. Se reserva la vía intravenosa para los casos de hemorragia severa o con alto riesgo de desarrollarla.

Agradecimientos

Los autores agradecen profundamente al Dr. Omar Vesga, Médico Infectólogo, Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por sus útiles sugerencias sobre la utilidad de la vitamina K en infecciones por variantes de *S. aureus* de colonias pequeñas.

Referencias

1. **Dam H, Schfnheyder F.** The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Nature* 1935;**135**:652-653.
2. **Dam H, Schfnheyder F, Tage-hansen E.** Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem J* 1936;**30**:1075-1079.
3. **Gilman AG, Hardman LG, Limbird LE, Molinoff P, Ruddon RW, eds.:** Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 1996:1582-1835
4. **Tsaioun K.I.** Vitamin K-dependent proteins in the developing and aging nervous system. *Nutr Rev* 1999;**57**:231-240
5. **Gallap PM, Lian JB, Hauschka PV.** Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980; **302**:1460.
6. **Pathy L.** Evolutionary assembly of blood coagulation proteins. *Sem Thromb Hemost* 1990;**16**:245-259.
7. **Ferland G.** The vitamin K-dependent proteins: an update. *Nutr Rev* 1998;**56**:223-230
8. **AMA Department of Drugs.** Drug evaluations subscription. American Medical Association Vitamin K1 and vitamin K analogues. *Clin Pharmacol Ther* (Chicago) 1991;**2**:794-814.
9. **Lichtenhaler HK.** The plant prenyllipids, including carotenoids, chlorophylls and prenylquinones. In: Plant Lipids. Moore T, ed. Boca Raton: CRC Press; 1993:421-464.
10. **William R, Martin IF.** Vitamin K-dependent carboxylation and vitamin K metabolism in liver. Effects of warfarin. *J Clin Invest* 1985;**76**:1879-1884.
11. **Collins MD, Jones D.** Distribution of isoprenoid quinone structural types in bacteria and their taxonomic implications. *Microbiol Rev* 1981;**45**:316-354.
12. **Buitenhuys HC, Soute BA, Vermeer C.** Comparison of the vitamins K1, K2 and K3 as cofactors for the hepatic vitamin K-dependent carboxylase. *Biochim Biophys Acta* 1990;**1034**:170-175
13. **O'Brien DP, Shearer MJ, Waldron RP, Horgan PG, Given HF.** The extent of vitamin K deficiency in patients with cholestatic jaundice: a preliminary communication. *J Roy Soc Med* 1994; **87**:320-322.
14. **Patel JA, Phillips GL.** Guide to physical compatibility of intravenous drug admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1966;**23**:409-411.
15. **Kramer W, Ingloff A, Cluxton R.** Some physical and chemical incompatibilities of drugs for IV administration. *Drug Intell Clin Pharm* 1971; **5**:211-228.
16. **Dasta JF, Hale KN, Stauffer GL, et al.** Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short-term compatibility of intravenous critical-care drugs. *Am J Hosp Pharm* 1988;**45**:2361-2366.
17. **Misgen R.** Compatibilities and incompatibilities of some intravenous solution admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1965;**22**:92-94.
18. **Kirkland WD, Jones RW, Ellis JR, et al.** Compatibility studies of parenteral admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1961; **18**:694-699.
19. **Park BK, Wilson AC, Kaatz G, et al.** Enzyme induction by phenobarbitone and vitamin K1 disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1984; **18**:94-97.
20. **Ichihashi T, Takagishi Y, Uchida K, Yamada H.** Colonic absorption of menaquinone-4 and menaquinone-9 in rats. *J Nutr* 1992;**122**:506-512.
21. **Booth SL, Centurelli MA.** Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;**57**:288-296
22. **Garber A.K., Binkley N.C., Krueger D.C., Suttie J.W.** Comparison of phylloquinone bioavailability from food sources or a supplement in human subjects. *J Nutr* 1999;**129**:1201-1203
23. **Anon:** Guidelines for administration of intravenous medications to pediatric patients. 2nd ed. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, 1984.
24. **Meyer TC, Angus J.** The effect of large doses of 'Synkavit' in the newborn. *Arch Dis Child* 1956; **31**:212-215.

25. Skoglund RR, Ware Jr LL, Schanberger JE. Prolonged seizures due to contact and inhalation exposure to camphor. *Clin Pediatr* 1977;**16**:901-902.
26. Lefrere JJ, Giroit R. Acute cardiovascular collapse during intravenous vitamin K1 injection. *Thromb Haemostasis* 1987;**58**:790.
27. Rich EC, Drage CW. Severe complications of intravenous phytonadione therapy. *Postgrad Med* 1982;**72**:303-306.
28. Honda M, Hattori Y, Moriyama M. Skin eruptions caused by vitamin K1. *Hifuka no Rinsho* 1970;**12**:295-301.
29. USPDI: Drug Information for the Health Care Professional. 11th ed. US Pharmaceutical Convention, Inc, Rockville, MD, 1996.
30. Von Kries R. Oral versus intramuscular Phytomenadione: safety and efficacy compared. *Drug Saf* 1999;**1**:1-6.
31. McKinney PA, Juszczak E, Findlay E, Smith K. Case-control study of childhood leukaemia and cancer in Scotland: findings for neonatal intramuscular vitamin K. *BMJ* 1998;**316**:173-177.
32. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration. *BMJ* 1998;**316**:178-183.
33. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamin K administration and subsequent occurrence of childhood cancer. *BMJ* 1998;**316**:183-189.
34. Parker L, Cole, Craft AW, Hey EN. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study. *BMJ* 1998;**316**:189-193.
35. Gamble JR, Dennis EW, Coon WW, et al. Clinical comparison of vitamin K1 and water soluble vitamin K1. *Arch Intern Med* 1955;**95**:52-58.
36. Von Kries R. Oral versus intramuscular Phytomenadione: safety and efficacy compared. *Drug Saf* 1999;**21**:1-6.
37. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;**114**:445-469s.
38. Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H. Vitamin K status and bone health: An analysis methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:3258-3266.
39. Marcus R, Coulston AM. Fat Soluble vitamins: Vitamins A, K and E, In: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Palmer T, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press; 1990:1536-1566.
40. Yerby MS. Epilepsy and pregnancy: new issues of an old disorder. *Neurol Clin* 1993;**11**:777-786.
41. Oski FA, Naiman JL. Hematology in the Newborn. 2nd edition. Philadelphia: WB Sanders; 1972.
42. Hey E. Prevention of vitamin K deficiency in newborns. *Br J Haematol* 1999;**106**:255-256.
43. Hogenbirk K, Peters M, Bouman P et al. The effect of formula versus breast feeding and exogenous vitamin K1 supplementation on circulating levels of vitamin K1 and vitamin K-dependent clotting factors in newborns. *Eur J Pediatr* 1993;**152**:72-74.
44. Stanley TB, Jin DY, Lin PJ, Stafford DW. The propeptides of the vitamin K-dependent proteins possess different affinities for the vitamin K-dependent carboxylase. *J Biol Chem* 1999;**274**:16940-16944.
45. Benitz WE, Tatro DS. The Pediatric Drug Handbook. 3rd ed. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc.; 1995.
46. Park BK, Scott AK, Wilson AC, Haynes BP, Breckenridge AM. Plasma disposition of vitamin K1 in relation to anticoagulant poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 1984;**18**:655-662.
47. Brown SG, McHugh G, Shapleski J, Wotherspoon PA, Taylor BJ, Gillett WR. Should intramuscular vitamin K prophylaxis for haemorrhagic disease of the newborn be continued? A decision analysis. *NZ Med J* 1989;**102**:3-5.
48. Von Kries R, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. Report of scientific and standardization subcommittee on perinatal hemostasis. *Thrombosis and haemostasis* 1993;**69**:293-295.
49. Lucey JF, Dowlan RC. Hyperbilirubinemia of newborn infants associated with parenteral administration of vitamin K analogues to mothers. *Pediatrics* 1959;**23**:553.
50. Product Information: Menadiol sodium diphosphate, Synkayvite(R) Injection. Roche Laboratories, Nutley, NJ; 1992.
51. Crowther MA, Donovan D, Harrison L, McGinnis J, Ginsberg J. Low dose oral vitamin K reliably reverses overanticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998;**79**:1116-1118.
52. Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998;**114**:1546-1550.
53. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**2**:719-724.
54. Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:74-79.
55. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994;**9**:1591-1595.
56. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993;**91**:1769-1774.
57. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996;**18**:487-488.
58. Vermeer C, Knapen MHJ, Schurgers LJ. Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol* 1998;**51**:424-426.
59. Akiba T, Kurihara S, Tachibana K, et al. Vitamin K increased bone mass in homodialysis patients with low-turnover bone disease[abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1991;**2**:608.
60. Somekawa Y, Chiguchi M, Harada M, Ishibashi T. Use of vitamin K2 (menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**: 2700-2704.
61. Laso FJ, Gonzalez-Marias J. Antipruritic effect of vitamin K (letter) *Lancet* 1982;**2**:394.
62. Mowat D, Kirby DM, Kamath KR, Kan A, Thorburn DR, Christodoulou J. Respiratory chain complex in deficiency with pruritus: A novel vitamin responsive clinical feature. *J Pediatr* 1999;**134**:352-354.
63. Proctor RA, Balwitt JM, Vesga O. Variant subpopulations of *Staphylococcus aureus* can cause persistent and recurrent infections. *Infect Agents Dis* 1994;**3**:302-312.
64. Vesga O, Groeschel MC, Otten MF, et al. *Staphylococcus aureus* small colony variants are induced by the endothelial cells intracellular milieu. *Clin Infect Dis* 1996;**173**:739-742.
65. Proctor RA, Kahl B, von Eiff C, et al. Staphylococcal small colony variants have novel mechanisms for antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1998;**27**(suppl 1):S68-S74.
66. Proctor RA, van Langeveld P, Kristtjansson M, et al. Persistent and relapsing infections associated with small colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:95-102.