



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos

Puckett RM, Offringa M

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Número 3

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>



Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.

Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	4
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	4
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	5
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN.....	7
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	9
AGRADECIMIENTOS.....	9
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	9
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	9
REFERENCIAS.....	9
TABLAS.....	12
Characteristics of included studies.....	12
Characteristics of excluded studies.....	17
CARÁTULA.....	18
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	19
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	20
01 IM vitamin K vs. placebo or nothing.....	20
01 HDN/ VKDB.....	20
02 Bleeding after circumcision.....	20
03 PIVKA II present.....	21
04 Prothrombin index (% of normal).....	21
02 Oral (single dose) vitamin K vs. placebo or nothing.....	22
01 PIVKA II present.....	22
02 Prothrombin time (seconds).....	22
03 Echis factor II.....	23
04 Ratio factor II/ Echis II.....	23
05 Prothrombin index (% of normal).....	23
03 Oral (single dose) vs. intramuscular vitamin K.....	24
01 PIVKA II present.....	24
02 PIVKA II levels.....	24
03 Plasma vitamin K1 (ng/ml).....	25
04 Prolonged prothrombin time (>1.5 normal).....	25
05 Prothrombin antigen.....	26

ÍNDICE DE MATERIAS

06 Prothrombin index (% of normal).....	26
07 Coagulation factors II+ VII+ X (fraction of normal adult values).....	26
04 Oral (3 doses mixed micellar) vs. intramuscular vitamin K.....	27
01 Plasma vitamin K1 (ng/ml).....	27
02 INR.....	27

Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos

Puckett RM, Offringa M

Esta revisión debería citarse como:

Puckett RM, Offringa M. Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 31 de julio de 2000

Fecha de la modificación significativa más reciente: 6 de agosto de 2000

RESUMEN

Antecedentes

La deficiencia de vitamina K puede causar hemorragia en un recién nacido en sus primeras semanas de vida. Esta se conoce como Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido (EHRN). La EHRN se divide en tres categorías: EHRN precoz, clásica y tardía. La EHRN precoz ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al parto y está fuera del ámbito de esta revisión. La EHRN clásica se presenta entre el primer y el séptimo día; las áreas de sangrado son gastrointestinales, cutáneas, nasales y a partir de una circuncisión. La EHRN ocurre entre las semanas 2 y 12; las áreas de sangrado más frecuentes son intracraneales, cutáneas y gastrointestinales.

La vitamina K se administra con frecuencia de manera profiláctica después del nacimiento para prevenir la EHRN, pero se desconoce cuál es la ruta de preferencia.

Objetivos

Revisar la evidencia derivada de ensayos aleatorios con el fin de determinar la efectividad de la profilaxis con vitamina K para prevenir la EHRN clásica y tardía. Las preguntas principales son: ¿una dosis de vitamina K administrada después del nacimiento, es capaz de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía? ¿Existe una diferencia significativa entre la vía oral y la vía intramuscular de administración para prevenir la EHRN clásica y tardía? ¿Las dosis orales múltiples de vitamina K administradas después del nacimiento, son capaces de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía?

Estrategia de búsqueda

Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Revisión sobre Neonatalidad (*Neonatal Review Group*).

Criterios de selección

Se incluyeron todos los ensayos que utilizaron una asignación aleatoria o cuasialeatoria de los pacientes, en los que se compararan métodos de administración profiláctica de vitamina K en recién nacidos, entre ellos mismos, contra placebo o contra ningún tratamiento.

Recopilación y análisis de datos

Cada autor recolectó los datos de manera independiente, los cuales fueron analizados mediante los métodos estándar de la Colaboración Cochrane (*Cochrane Collaboration*) y de su Grupo de Revisión de Neonatalidad (*Neonatal Review Group*). Se utilizaron medidas de riesgo relativo, diferencia de riesgos y diferencias ponderadas de promedios.

Resultados principales

Dos ensayos aleatorios elegibles, que comparaban el uso de una dosis única de vitamina K por vía intramuscular contra un placebo o contra nada, evaluaron el efecto sobre el sangrado clínico. Una dosis de vitamina K redujo el sangrado clínico entre el primer y el séptimo día (incluyendo el sangrado posterior a una circuncisión), y mejoró los marcadores bioquímicos del estado de coagulación. Otros once ensayos aleatorios compararon una dosis única de vitamina K contra placebo o contra nada, una dosis única oral contra una dosis única intramuscular de vitamina K, o tres dosis orales contra una dosis intramuscular. Ninguno de estos ensayos evaluó el sangrado clínico. La vitamina K por vía oral mejoró los índices bioquímicos del estado de coagulación

entre el primer y el séptimo día. No hubo evidencia de diferencias entre las rutas de administración oral e intramuscular en los efectos sobre los índices bioquímicos del estado de coagulación. Comparada con una dosis única intramuscular, una dosis única oral producía menores niveles de vitamina K en plasma a las dos semanas y a un mes, mientras que un esquema de 3 dosis orales producía niveles más altos de vitamina K en plasma a las dos semanas y a los dos meses que una dosis única por vía intramuscular.

Conclusiones de los autores

Una dosis única (1.0 mg) de vitamina K intramuscular administrada después del nacimiento es efectiva en la prevención de la EHRN clásica. La profilaxis con vitamina K intramuscular y aquella administrada por vía oral (1.0 mg) mejora los índices bioquímicos del estado de coagulación entre el primer y el séptimo día. Ni la vitamina K intramuscular ni la vitamina K por vía oral han sido evaluadas en ensayos aleatorios con respecto al efecto que tienen sobre la EHRN tardía. La vitamina K oral, ya sea con una dosis única o en múltiples dosis, no ha sido evaluada en ensayos aleatorios con respecto a su efecto sobre la EHRN clásica o tardía.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Las inyecciones de vitamina K pueden prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido

La vitamina K ayuda a que la sangre se coagule, pero la capacidad que el cuerpo tiene para almacenarla es muy baja. La enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN) se produce por una deficiencia de vitamina K en los recién nacidos y ocasiona un sangrado que amenaza la vida del recién nacido entre las primeras horas y los primeros meses de vida. La EHRN clásica se presenta entre el primer y el séptimo día y la EHRN tardía ocurre entre la segunda semana y la semana 12. Una parte de la vitamina K proviene de la placenta, pero no siempre es suficiente. La revisión de ensayos aleatorios encontró que una inyección única de vitamina K previene la aparición de EHRN clásica.

ANTECEDENTES

La deficiencia de vitamina K puede causar sangrado en el recién nacido durante las primeras horas o los primeros meses de vida. Esto se conoce como Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido (EHRN) o Sangrado por Deficiencia de Vitamina K (SDVK). El diagnóstico se basa en la presencia de sangrado en el recién nacido con un tiempo de protrombina prolongado y con recuento de plaquetas y niveles de fibrinógenos normales. La rápida corrección del tiempo de protrombina y/o el cese de sangrado luego de administración de vitamina K lo confirman.

Sutor 1999 ha sugerido recientemente que el término "Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido (EHRN)" debe ser reemplazado por el de "Sangrado por Deficiencia de Vitamina K (SDVK)", dado que el sangrado en el recién nacido a menudo no es ocasionado por deficiencia de vitamina K y el SDVK puede ocurrir después de un periodo neonatal de 4 semanas. Sin embargo, el SDVK puede presentarse a cualquier edad y en esta revisión utilizamos el término EHRN para incluir el sangrado que se presenta en neonatos y en bebés hasta de 4 meses de edad debido a una actividad inadecuada de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X), que son susceptibles de corregir con administración de vitamina K.

La EHRN se divide en tres categorías: precoz, clásica y tardía. La EHRN precoz ocurre dentro de las primeras 24 horas

posteriores al nacimiento, no puede prevenirse con una profilaxis de vitamina K administrada después del parto y está fuera del ámbito de esta revisión. La EHRN clásica se manifiesta entre el primer y el tercer día. Los lugares de sangrado más frecuentes se encuentran en regiones gastrointestinales, cutáneas, nasales y producto de una circuncisión (Zipursky 1999). La EHRN tardía se desarrolla entre las semanas 2 y 12. Los lugares de sangrado más frecuentes dentro de esta última condición se originan en regiones intracraneanas, cutáneas y gastrointestinales (Hathaway 1991, Cornelissen 1997, von Kries 1998). La incidencia estimada de EHRN tardía dentro de Europa está aproximadamente entre cinco y siete por 100,000 nacimientos vivos (von Kries 1998, Cornelissen 1997).

La EHRN es causada por niveles bajos en plasma de factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Las concentraciones en plasma de estos factores en el recién nacido es normalmente entre 30% y 60% de la que se encuentra en sujetos adultos. Posteriormente se alcanzan de manera gradual valores adultos al cabo de las seis semanas de edad. La administración de vitamina K inmediatamente después del nacimiento previene una posterior reducción en estos factores (Lane 1985, Zipursky 1999). Aunque se produce una transferencia de vitamina K por medio de la placenta, esta no siempre es adecuada. La administración de vitamina K a las madres antes del parto, no parece ser un método útil para prevenir su deficiencia en el recién nacido (Shearer 1992).

La vitamina K es necesaria para la síntesis hepática de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X. En ausencia de vitamina K, el hígado sintetiza proteínas precursoras inactivas, conocidas como PIAVKs (proteínas inducidas por ausencia de vitamina K). Dado que la vitamina K es soluble en grasas, solamente puede ser absorbida por el intestino en presencia de sales biliares. La capacidad del cuerpo para almacenar la vitamina K es muy baja, y la vida promedio de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K es corta (Zipursky 1999). Debido a ello, puede desarrollarse rápidamente la deficiencia de vitamina K si su ingesta no es suficiente.

En la naturaleza hay dos tipos de vitamina K: vitamina K1 o filoquinona, la cual se encuentra en alimentos comestibles como vegetales verdes, aceites vegetales y en productos lácteos. La vitamina K2 o menaquinona, es sintetizada por la flora intestinal y solamente es absorbida en pequeñas cantidades. La vitamina K o menadiona es una vitamina sintética que es soluble en agua, que en la mayoría del mundo ya no se utiliza dentro de la profilaxis, puesto que tiene el potencial de causar anemia hemolítica con ictericia. La única fuente de vitamina K en los neonatos es de tipo alimenticio, dado que el intestino todavía es estéril y no hay síntesis de K2 por medio de la flora intestinal. La cantidad de vitamina K que se ingiere difiere con la manera como el niño es alimentado. La leche materna contiene concentraciones más bajas de vitamina K que las leches de fórmula modernas o que la leche de vaca, y el riesgo de desarrollar deficiencia por vitamina K es más alto en los bebés alimentados con leche materna (Haroon 1982).

Los ensayos que investigan la profilaxis de la EHRN con vitamina K, a menudo evalúan resultados bioquímicos y no resultados clínicos, debido a la baja incidencia de sangrado por deficiencia de vitamina K en neonatos y en bebés. La *International Normalised Ratio*, INR, compara el estado de coagulación sanguínea de un individuo contra el de una población normal; de manera que un INR >1 indica que la coagulación es más lenta que en el grupo control. La detección de PIAVK sirve habitualmente como un resultado bioquímico, en donde un alto nivel de PIAVK indica que hay deficiencia de vitamina K. El tiempo de protrombina depende de varios factores de coagulación, y muchos de ellos son dependientes de la vitamina K, de manera que la deficiencia de vitamina K produce un tiempo de protrombina prolongado. El índice de protrombina compara el tiempo de protrombina de un sujeto contra el tiempo normal de protrombina. La protrombina (antígeno) es una medida del nivel de protrombina en suero. El factor II *Echis* y la proporción del factor II/ factor II *Echis* son desenlaces que se utilizan pocas veces. Este método sustituye al empleo del veneno de la serpiente *Echis carinatus* para la tromboplastina. Se utiliza la razón factor II/ factor II *Echis* para denotar la magnitud de la protrombina activa / la protrombina total. Cuando la vitamina K es adecuada, esta razón es igual a 1. Cuando hay deficiencia de vitamina K, el valor de la razón es <1 (O'Connor 1986).

En diferentes partes del mundo se practican diversos métodos de profilaxis de vitamina K. Dentro de los beneficios de la profilaxis oral se encuentran que es más fácil de administrar y que también puede ser administrada por comadronas. Dentro de las desventajas más importantes, se encuentra que la absorción no es segura y puede haber eventos adversos como vómitos y regurgitación. Si se prescriben dosis múltiples, la adherencia puede ser un problema (Croucher 1994). La profilaxis por vía intramuscular es más invasiva que la profilaxis oral y puede causar dolor y hematoma muscular en el lugar de la inyección.

Desde que Golding y cols. reportaron un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer en la infancia luego de administración profiláctica de vitamina K por vía parenteral (Golding 1990, Golding 1992), esto se ha convertido en un motivo de preocupación. Después de los reportes de Golding y cols. han habido varios estudios acerca de esta relación. Recientemente Ross y Davies (Ross 2000) revisaron la evidencia en esta área. No encontraron evidencia derivada de estudios aleatorios o cuasialeatorios con respecto a la asociación entre profilaxis de vitamina K por vía parenteral y desarrollo de cáncer en la infancia. Se identificaron diez estudios de casos y controles, dentro de los cuales hubo siete que encontraron que no había una relación entre estas variables y tres que encontraron una relación frágil entre la administración intramuscular o intravenosa de vitamina K en neonatos, y el riesgo de desarrollar tumores sólidos o leucemia en la infancia. Al considerarse en su totalidad, estos estudios no establecen una relación causal entre estas rutas de administración y el aumento en el riesgo de desarrollar cáncer.

En 1966 se publicó una revisión sistemática sobre la administración profiláctica de vitamina K en bebés recién nacidos (Brousson 1996). Los autores evaluaron evidencia derivada de estudios aleatorios y cuasialeatorios. Concluyeron que la administración de vitamina K por vía intramuscular a los neonatos es efectiva y segura, y que un régimen oral de tres dosis de 1 o 2 mg (la primera administrada durante la primera alimentación, la segunda entre las semanas 2 y 4 y la tercera a las 8 semanas), puede ser una alternativa aceptable, pero que necesita ser evaluada con más detalle en ensayos clínicos grandes.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Revisar la evidencia derivada de ensayos aleatorios con el fin de determinar la efectividad de la profilaxis con vitamina K en la prevención de EHRN clásica y tardía.

Las preguntas principales son:

¿Una dosis de vitamina K, administrada después de nacer, es capaz de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía?

¿Existen diferencias significativas entre las vías de administración oral y la vía de administración intravenosa en la prevención de la EHRN clásica y tardía?

¿Las dosis orales múltiples orales de vitamina K, administradas después de nacer, son capaces de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía?

Objetivos secundarios:

Se realizaron análisis de subgrupos con base en una alimentación con leche materna y con leche en fórmula, para intentar responder las mismas preguntas planteadas en los objetivos primarios.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los ensayos que utilizaran una asignación aleatoria o cuasialeatoria de los pacientes.

Tipos de participantes

Se incluyeron estudios que reclutaran bebés a término y bebés prematuros.

Tipos de intervención

Diferentes métodos de profilaxis de vitamina K, administrados a neonatos dentro de las primeras horas de vida. Se incluyeron todas las formas de preparación (por ejemplo vitamina K1, K2, K3 y vitamina K1 contenida en la solución de micelas mixtas), diferentes vías y esquemas de dosificación (por ejemplo, profilaxis con una dosis oral única, dosis intramuscular única o dosis múltiples orales o profilaxis sin vitamina K).

Tipos de medidas de resultado

Las medidas primarias de resultados clínicos fueron:

1. EHRN clásica
2. EHRN tardía

La EHRN clásica se consideró como sangrado espontáneo o sangrado después de una circuncisión, después de las primeras 24 horas de vida, pero dentro de la primera semana de vida en bebés previamente saludables. La EHRN se consideró como sangrado espontáneo o sangrado después de una circuncisión después de la primera semana, pero dentro de los primeros tres meses de vida en bebés previamente saludables.

La EHRN solamente se consideró como un resultado si los autores la mencionaron específicamente como un resultado preestablecido, y si los bebés eran activamente evaluados con respecto a la presencia de sangrado.

Dentro de las medidas de resultados secundarios, se incluyeron valores de laboratorio y efectos adversos potenciales derivados de la profilaxis con vitamina K.

1. Vitamina K1 en plasma
2. Niveles de PIAVK II
3. Actividad de los factores de coagulación II, VII y X
4. Tiempo de

protrombina e índice de protrombina 5. Tiempo parcial de protrombina 6. Protrombina (antígeno) 7. Factor II *Echis*

8. Razón factor II/ *Echis II*
9. Niveles de bilirubina en plasma
10. Hematoma muscular

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: Estrategia de búsqueda del Grupo Colaborador de Revisión (*Collaborative Review Group*)

Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo de Revisión de Neonatalidad (*Cochrane Neonatal Review Group*). Esta incluye búsquedas en la *Oxford Database of Perinatal Trials* (hasta Enero de. 2000), el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*Cochrane Controlled Trials Register*) (2000 issue 1), MEDLINE (1966- Enero 2000), y en revisiones anteriores, incluyendo resúmenes y referencias cruzadas. Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se utilizaron los métodos estándar de la Colaboración Cochrane (*Cochrane Collaboration*) y de su Grupo de Revisión en Neonatalidad (*Neonatal Review Group*). Ambos autores revisaron independientemente la calidad metodológica de cada ensayo.

Cada autor recolectó los datos de manera separada. Estos datos fueron comparados y las diferencias fueron resueltas. Se utilizaron los métodos estándar del Grupo de Revisión en Neonatalidad (*Neonatal Review Group*) para sintetizar los datos. Se utilizaron medidas de riesgo relativo (RR), diferencia de riesgos (DR) y diferencias ponderadas de promedios (DPP).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Encontramos 17 ensayos en nuestra búsqueda; 13 estudios se incluyeron después de la evaluación (Bakhshi 1996, Cornelissen 1992, Greer 1998, Hathaway 1991, Jorgensen 1991, Malik 1992, Maurage 1995, Motohara 1985, O'Connor 1986, Sharma 1995, Sutherland 1967, Ulusahin 1996 y Vietti 1960). En las tablas de "Características de Estudios Incluidos" y en la sección de "Referencias" se presentan los detalles de cada uno de estos estudios. Los ensayos de Hogenbirk 1993 y Schubiger 1993 todavía están pendientes de ser evaluados porque los datos no pudieron analizarse tal y como se presentaron en los estudios. Los autores serán contactados para que suministren datos adicionales. Excluimos de esta revisión dos estudios (Arteaga-Vizcaino 95 y Felbo 1965) debido a que no se sabía con certeza cuál fue el método de asignación en el primer caso, y debido a su baja calidad metodológica en el segundo caso. En la tabla de "Características de los Estudios Excluidos" se presentan las razones exactas para excluir estos estudios.

Tipo de participantes:

Casi todos los autores mencionaron que incluyeron dentro de sus ensayos solamente bebés a término o bebés que nacieron sin complicaciones. Solamente Vietti 1960 no hace alusión al respecto. Ocho estudios (Bakhshi 1996, Cornelissen 1992, Greer 1998, Malik 1992, Maurage 1995, O'Connor 1986, Sharma 1995, Ulusahin 1996) incluyeron solamente bebés que recibían alimentación exclusiva con leche materna. Sutherland 1967 estudió bebés alimentados con leche de fórmula y con leche materna. Solamente Jorgensen 1991 y Vietti 1960 no mencionaron el método de alimentación.

Intervenciones:

Siete estudios (Bakhshi 1996, Cornelissen 1992, Jorgensen 1991, Malik 1992, Maurage 1995, Sharma 1995 y Ulusahin 1996) compararon una dosis de vitamina K oral contra una dosis de vitamina K intramuscular. Las dosis por vía oral y por vía intramuscular variaban entre 1 mg y 5 mg; todas las dosis se administraron dentro de las 12 horas posteriores al parto. Un estudio (Greer 1998) comparó tres dosis orales de 2 mg de vitamina K1 administrada al momento del parto, a los 7 días de nacido y a los 30 días, contra una dosis de vitamina K (1 m) por vía intramuscular. Cuatro estudios (Malik 1992, Motohara 1985, O'Connor 1986 y Sharma 1995) compararon una dosis de vitamina K oral contra placebo o contra ningún tratamiento; cuatro estudios (Malik 1992, Sharma 1995, Sutherland 1967 y Vietti 1960) compararon una dosis de vitamina K intramuscular contra placebo o contra ningún tratamiento.

Cinco estudios (Cornelissen 1992, Jorgensen 1991, Maurage 1995, O'Connor 1986, Ulusahin 1996) utilizaron vitamina K1; un estudio (Greer 1998) utilizó vitamina K1 contenida en la solución de micelas mixtas; un estudio (Motohara 1985) utilizó vitamina K2; cinco estudios (Bakhshi 1996, Malik 1992, Sharma 1995, Sutherland 1967 y Vietti 1960) utilizaron vitamina K3 soluble en agua.

Resultado:

La mayoría de los estudios mencionaron que no hubo casos de sangrado entre los recién nacidos incluidos en los ensayos, sin mencionar la EHRN como un desenlace preestablecido. En la presente revisión, se consideró la EHRN como un resultado del estudio, únicamente si los autores mencionaban específicamente que se evaluó la presencia de sangrado en los recién nacidos. Ninguno de los estudios tuvo un poder suficiente como para detectar diferencias clínicamente significativas en cuanto a la incidencia de EHRN entre los grupos de tratamiento. Los resultados en todos estos estudios se refieren a cambios en los tiempos de protrombina, en los factores de coagulación, en los niveles de vitamina K en plasma y en los niveles de PIAVK II. Una búsqueda posterior de estudios que relacionaran estas medidas de laboratorio contra resultados clínicos posteriores, no identificó estudios relevantes. No se encontró evidencia derivada de estudios aleatorios o cuasialeatorios con respecto a la asociación entre profilaxis con vitamina K por vía parenteral

y el desarrollo de cáncer en la infancia. Tampoco encontramos ECAs sobre los efectos secundarios de la profilaxis con vitamina K, por ejemplo, niveles altos de bilirubina en plasma o hematomas musculares. No fue posible llevar a cabo análisis de subgrupos con respecto a la alimentación con leche materna y con leche en fórmula, ya que prácticamente todos los ensayos utilizaron la alimentación con leche embotellada como un criterio de exclusión.

CALIDAD METODOLÓGICA

Aleatorización:

Todos los 13 estudios incluidos en la revisión mencionaron que habían utilizado un método aleatorio para hacer la asignación a los tratamientos. Sin embargo, nueve de ellos (Bakhshi 1996, Cornelissen 1992, Malik 1992, Maurage 1995, Motohara 1985, O'Connor 1986, Sharma 1995, y Ulusahin 1996) no mencionaron cómo se llevó a cabo la aleatorización.

Greer 1998 aleatorizó a los bebés mediante un sistema informático de asignación en bloques de a cuatro. Jorgensen 1991 utilizó sobres aleatorizados. Sutherland 1967 utilizó preparaciones codificadas para aleatorizar a los pacientes. Vietti 1960 llevó a cabo un estudio "cuasialeatorio", tratando a los bebés dependiendo del día de su nacimiento. Esto pudo haber afectado los resultados del estudio si la inclusión de los sujetos en el estudio estaba afectada por el conocimiento del médico de la fecha de nacimiento de los bebés.

Diferencias en los grupos al momento del ingreso:

En general, hubo pocas diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y de control después de la aleatorización con respecto a los pesos al nacer, las edades gestacionales, las puntuaciones de Apgar o la proporción de participantes de sexo femenino y masculino. En el estudio de O'Connor 1986 el peso promedio al nacer en el grupo tratado por vía oral, fue significativamente más alto que en el grupo que no recibió tratamiento. En el ensayo de Ulusahin 1996 la proporción de hombres/mujeres fue significativamente más alta en el grupo tratado por vía oral.

Cegamiento de la intervención:

Habría sido técnica y éticamente difícil cegar la intervención al comparar los regímenes por vía oral y por vía intramuscular, ya que implicaría emplear inyecciones con placebo en los neonatos. Los únicos estudios que cegaron la intervención fueron los de Sutherland 1967 y Vietti 1960. Tales estudios compararon regímenes intramusculares contra placebo o contra ninguna intervención.

Cegamiento de las medidas de resultado:

Cornelissen 1992, Greer 1998, Sutherland 1967 y Vietti 1960 llevaron a cabo mediciones ciegas de los resultados. Los otros estudios no mencionaron si la medición de los resultados fue

cegada. Sutherland 1967 y Vietti 1960 fueron los únicos dos ensayos que tuvieron resultados clínicos.

Exclusiones después de la aleatorización:

Hubo muchas exclusiones después de la aleatorización y pérdidas en el seguimiento. En la tabla de Características de estudios incluidos se presentan datos exactos al respecto.

RESULTADOS

1. ¿Una dosis de vitamina K, administrada después de nacer, es capaz de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía?

Comparación: vitamina K intramuscular vs. placebo o ningún tratamiento. Encontramos cinco ensayos que investigaron esta comparación: Malik 1992, Ulusahin 1996, Sharma 1995, Sutherland 1967, y Vietti 1960.

Resultados primarios

EHRN/ SDVK

Los dos ensayos que evaluaron este resultado fueron Sutherland 1967 y Vietti 1960. Sutherland 1967 investigó todos los casos de sangrado entre el primero y el séptimo día y encontró una diferencia significativa a favor del uso profiláctico de vitamina K, RR 0.73 (0.56, 0.96), DR -0.02 (-0.04, 0.00). Vietti 1960 investigó la presencia de sangrado después de una circuncisión y encontró una diferencia significativa a favor del uso profiláctico de vitamina K, RR 0.18 (0.08, 0.42), DR -0.11 (-0.16, -0.07). No fue posible realizar un metanálisis de los datos, ya que estos ensayos utilizaron diferentes resultados. Ambos ensayos apoyan la presencia de un efecto derivado de la vitamina K intramuscular para prevenir la EHRN clásica.

Resultados secundarios

Presencia de PIAVK II

Los dos ensayos que consideraron este resultado fueron Sharma 1995 y Ulusahin 1996. Los resultados combinados de estos ensayos muestran una reducción significativa en la detección de PIAVK II entre uno y siete días, que favorece al uso profiláctico de vitamina K, RR 0.43 (0.26, 0.71), DR -0.49 (-0.70, -0.28). Solamente Ulusahin 1996 analizó los bebés a un mes; ninguno de ellos era positivo para PIAVK II.

Índice de protrombina (% de lo normal)

El único ensayo que incluyó este resultado fue el de Malik 1992. Los bebés fueron evaluados entre uno y siete días. El ensayo mostró que había un índice de protrombina significativamente más alto en el grupo que fue tratado con vitamina K profiláctica, diferencia de promedios: 14.4% (7.5, 21.3)

Comparación: Vitamina K por vía oral vs. placebo o ningún tratamiento

Resultados primarios:

Ninguno de los ensayos evaluó específicamente la ocurrencia de EHRN/ SDVK.

Resultados secundarios:

Presencia de PIAVK II

Los tres ensayos con este resultado fueron Motohara 1985, Sharma 1995, y Ulusahin 1996. Los resultados combinados de estos ensayos muestran una reducción significativa en la detección de PIAVK II a los tres días, la cual favorece al grupo tratado con vitamina K profiláctica, RR 0.40 (0.26, 0.61), DR -0.44 (-0.60, -0.29). Motohara 1985 estudió los bebés a los cinco días también, y encontró una diferencia significativa a favor de la vitamina K profiláctica, RR 0.22 (0.08, 0.56), DR -0.42 (-0.59, -0.24). Solamente Ulusahin 1996 evaluó los bebés al cabo de un mes; ninguno de ellos era positivo para PIAVK II.

Tiempo de protrombina (seg.)

Solamente O'Connor 1986 analizó este resultado (a los tres días). Este ensayo encontró una diferencia significativa a favor del grupo de tratamiento; diferencia de promedios: -2.50 seg (-4.26, -0.74).

Echis factor II

Solamente O'Connor 1986 analizó este resultado (a los tres días). No encontró diferencias significativas entre los grupos.

Ratio factor II/ Echis II

Solamente O'Connor 1986 analizó este resultado (a los tres días).. Este ensayo encontró un aumento significativo en la proporción a favor del grupo de tratamiento; diferencia de promedios: 0.37 (0.06, 0.68).

Índice de protrombina (% de lo normal)

El único ensayo que consideró este resultado fue Malik 1992. Los bebés fueron analizados entre el primero y el séptimo día. El ensayo encontró un índice de protrombina significativamente más alto en el grupo tratado con vitamina K profiláctica; diferencia de promedios: 12.1% (4.7, 19.5)

2. ¿Existen diferencias significativas entre las vías de administración oral y la vía de administración intravenosa en la prevención de la EHRN clásica y tardía? Comparación: Dosis única oral vs. dosis única intramuscular de vitamina K

Resultados primarios:

Ninguno de los ensayos evaluó específicamente la ocurrencia de EHRN/ SDVK.

Resultados secundarios:

Presencia de PIAVK II

Los cuatro ensayos con este resultado son Bakhshi 1996, Cornelissen 1992, Sharma 1995, y Ulusahin 1996. Bakhshi 1996, Sharma 1995, y Ulusahin 1996 analizaron los bebés entre el primer y el séptimo día. Ni los estudios individuales ni los

resultados combinados mostraron diferencias significativas. Solamente Cornelissen 1992 evaluó los bebés a las dos semanas; ninguno de ellos era positivo para PIAVK II. Cornelissen 1992 y Ulusahin 1996 evaluaron los bebés al cabo de un mes. Ni los estudios individuales ni los resultados combinados mostraron diferencias significativas. Cornelissen 1992 evaluó los bebés a los tres meses. No se encontraron diferencias significativas.

Niveles de PIAVK II (no se mencionan las unidades)

Solamente Jorgensen 1991 analizó este resultado (entre el primer y el séptimo día). No se encontraron diferencias significativas.

Vitamina K1 en plasma (ng/ml)

Los dos ensayos con este resultado son Cornelissen 1992 y Maurage 1995. Maurage 1995 fue el único que evaluó este resultado entre el primer y el séptimo día. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Cornelissen 1992 fue el único que evaluó este resultado a las dos semanas. Este ensayo mostró una diferencia significativa, encontrando niveles más altos en plasma en el grupo tratado por vía intramuscular; diferencia de promedios -0.79 ng/ml (-1.02, -0.56). (Nota: Una diferencia del doble de cien se encontró en los valores reportados por Maurage 1995 entre 1 y 7 días en comparación con lo encontrado por Cornelissen 1992 a las dos semanas. No podemos explicar esta diferencia tan grande).

Ambos ensayos analizaron este resultado al cabo de un mes. Los resultados combinados de estos ensayos mostraron una diferencia significativa, encontrando niveles más altos en plasma en el grupo tratado por vía intramuscular; diferencia de promedios -0.23 ng/ml (-0.30, -0.16).

Tiempo de protrombina prolongado (>1.5x normal)

Solamente Bakhshi 1996 evaluó este resultado (entre el primer y el séptimo día). Ningún bebé tuvo prolongación en el tiempo de protrombina.

Protrombina (antígeno)

Solamente Jorgensen 1991 evaluó este resultado (entre el primer y el séptimo día). No se encontraron diferencias significativas.

Índice de protrombina

Solamente Malik 1992 evaluó este resultado (entre el primer y el séptimo día). No se encontraron diferencias significativas.

Actividad combinada de los factores de coagulación II, VII y X

Solamente Jorgensen 1991 evaluó este resultado (entre el primer y el séptimo día). No se encontraron diferencias significativas.

3. ¿Las dosis orales múltiples de vitamina K, administradas después de nacer, son capaces de reducir significativamente la incidencia de EHRN clásica y tardía?

Comparación: Tres dosis orales vs. dosis de vitamina K por vía intramuscular.

Resultados primarios:

El único ensayo que investigó esta comparación fue Greer 1998; este ensayo no evaluó específicamente la ocurrencia de EHRN/SDVK.

Resultados secundarios:

Vitamina K1 en plasma (ng/ml)

A las dos semanas, Greer 1998 encontró un nivel significativamente mayor en el grupo tratado por vía oral, diferencia de promedios: 0.80 ng/ml (0.34, 1.27). Al cabo de un mes, no se encontraron diferencias significativas. A los tres meses, Greer 1998 encontró un nivel significativamente mayor en el grupo por vía oral; diferencia de promedios: 0.30 ng/ml (0.10, 0.50).

INR

No se encontraron diferencias significativas a las dos semanas, al cabo de un mes o a los tres meses.

Análisis que no pudieron realizarse

No encontramos ensayos que evaluaran los efectos secundarios derivados de diferentes tipos de profilaxis con vitamina K. Debido a ello, no pudimos llevar a cabo los análisis que se planearon sobre los niveles de bilirubina en suero y sobre hematomas musculares. Se mencionó que prácticamente todos los bebés dentro de los estudios fueron alimentados con leche materna. Jorgensen 1991 no mencionó el método mediante el cual los bebés fueron alimentados. No pudimos evaluar la influencia del método de alimentación sobre los efectos de diversas formas de administración de vitamina K. Debido a que prácticamente todos los bebés dentro de los ensayos incluidos eran nacidos a término, los resultados pueden no ser aplicables a bebés prematuros.

DISCUSIÓN

Identificamos dos tipos de ensayos dentro de la búsqueda. Dos de ellos evaluaban resultados clínicos, pero la gran mayoría de ensayos evaluaba resultados bioquímicos, como por ejemplo PIAVK II y concentraciones de vitamina K en suero. En general, la calidad metodológica fue deficiente: a menudo no se describieron los procedimientos de aleatorización, o bien, estos fueron inapropiados, y las pérdidas en el seguimiento fueron altas.

Algunos de los ensayos utilizaron diferentes tipos de vitamina K (K1, K2, K3, y vitamina K1 contenida en la solución de micelas mixtas). No llevamos a cabo análisis de subgrupos con base en el tipo de vitamina K. En una búsqueda sistemática de la literatura, no encontramos evidencia con respecto a la relación entre el tipo de vitamina K y su efectividad para prevenir la EHRN.

Algunas de las dosis de vitamina K que se compararon en los ensayos, son mucho más altas que las que habitualmente se

utilizan en la práctica clínica actual. No encontramos evidencia que indicara que una dosis mayor de vitamina K mejore el estado de la coagulación en comparación con la dosis habitualmente utilizada de 1 mg. De igual manera, no encontramos evidencia que indicara que niveles más altos de vitamina K en plasma sean mejores que los niveles fisiológicos.

Debido a la baja frecuencia de la EHRN, se necesitaría un tamaño de muestra extremadamente grande para obtener resultados significativos si los ensayos hubieran evaluado resultados clínicos. El seguimiento también sería un problema, dado que para poder identificar todos los casos de EHRN clásica y tardía, los pacientes habrían tenido que ser observados por lo menos durante tres meses. Aunque desde un punto de vista biológico se espera que haya una relación entre los resultados sustitutos y la EHRN, no se pudo encontrar evidencia en la literatura para documentar esta relación.

Identificamos solamente un ensayo que comparó un régimen de dosis orales múltiples contra una dosis única de vitamina K por vía intramuscular. Los resultados que se evaluaron fueron niveles de vitamina K e INR. Teniendo en cuenta que se desconoce la correlación que hay entre los niveles de vitamina K y el estado de coagulación del niño, y dado que el estado de coagulación no necesariamente se correlaciona con los desenlaces clínicos, no podemos concluir que una dosis única por vía oral sea tan buena como una dosis única por vía intramuscular. Aunque la evidencia derivada de estudios aleatorios que se incluyó en esta revisión no muestra evidencias al respecto, no puede deducirse que haya evidencia que indique que no hay diferencias.

Ante la ausencia de evidencia derivada de ensayos aleatorios sobre los efectos de la vitamina K (oral o intramuscular) en el tratamiento de la EHRN tardía, puede dirigirse la atención hacia la evidencia derivada de estudios observacionales con cohortes grandes de pacientes. No hicimos una revisión sistemática de este tipo de estudios, pero nos dimos cuenta que se han publicado varios estudios descriptivos acerca de la relación entre el método de profilaxis con vitamina K y EHRN o SDVK que tienen grandes tamaños de muestra y que evalúan resultados clínicos. Muchos de estos estudios reportan comparaciones observacionales entre diferentes regímenes que utilizan dosis orales múltiples o contra la administración de vitamina K por vía intramuscular. Por ejemplo, en los Países Bajos, todos los bebés sanos que son alimentados con leche materna, reciben 1 mg de vitamina K por vía oral inmediatamente después del nacimiento y luego reciben 25 mcg diarios por vía oral entre la primera semana y la semana 13. Se considera que este esquema es seguro y eficiente (Cornelissen 1993), pero no hay ensayos controlados aleatorios que apoyen esta afirmación.

Cornelissen 1997 resumió los hallazgos de más de 2,000,000 bebés que fueron seguidos en diferentes países, después de emplearse diferentes métodos profilácticos. Este resumen encontró que el intervalo de confianza del 95% de la incidencia total de SDVK tardía en los grupos de niños que recibieron 1

mg de vitamina K por vía intramuscular, se sobreponía con el del grupo que recibió 1 mg de vitamina K por vía oral inmediatamente después del nacimiento y luego 25 mcg diarios por vía oral entre la primera semana y la semana 13. Esto podría indicar que este último esquema de profilaxis es tan efectivo como la profilaxis por vía intramuscular. Pero dado que dichos estudios no fueron ensayos controlados aleatorios, su validez se pone en duda. Por ejemplo, los bebés nacieron en diferentes países y los países que participaron observaron a los bebés a lo largo de diferentes periodos de tiempo entre los años 60 y los años 90. Se desconoce cómo estos aspectos pudieron haber afectado los resultados.

Estudios observacionales recientes describen la ocurrencia de SDVK clásica y tardía después de que se introdujo un nuevo régimen (Schubiger 1999, Wariyara 2000, Cornelissen 1993). Debido a que las decisiones clínicas deben tomarse con base en la mejor evidencia disponible, las actuales recomendaciones locales acerca de la vía de administración de vitamina K en recién nacidos, se fundamenta en estos estudios observacionales. No es sorprendente que estas recomendaciones difieran en cuanto a la vía de administración y/o en cuanto al número de dosis orales repetidas.

En ausencia de evidencia derivada de estudios aleatorios, las recientes revisiones realizadas por Brousson 1996, Cornelissen 1997, Ross 2000, von Kries 1999a, y Wariyara 2000 proporcionan información importante sobre la cual se basan las decisiones clínicas. Algunas de estas revisiones concluyen que es posible prevenir casi todos los casos de SDVK tardía con la administración profiláctica de fitomenadiona intramuscular al nacer, mientras que la administración de una dosis única oral al momento de nacer puede ser menos efectiva (Brousson 1996, von Kries 1999). La administración de dosis repetidas de fitomenadiona ya sea una vez a la semana (1 mg) o una vez al día (25 mcg) en bebés alimentados con leche materna, parece ser tan efectiva como la profilaxis con fitomenadiona intramuscular (Schubiger 1999). Un suplemento diario imitaría lo que sucede con el bebé alimentado con leche embotellada, dado que todas las leches de fórmula son fortificadas de manera artificial (Wariyara 2000).

La profilaxis de la madre durante el periodo de amamantamiento, tendiente a aumentar el contenido en la leche materna puede ser una alternativa, aunque también ser una estrategia más compleja. De hecho, solamente hay un ensayo aleatorio al respecto. Este encontró que aquellos bebés que reciben una alimentación exclusivamente con leche materna y que reciben filloquinona intramuscular al nacer, tienen una mejoría en el estado de la vitamina K, medido mediante las concentraciones de filloquinona y des-gamma-carboxi-protrombina cuando la madre recibe suplementos orales de 5 mg/d de filloquinona durante las primeras 12 semanas de vida del bebé (Greer 1999). Queda por determinarse la eficacia de tres dosis orales de 2 mg de una nueva preparación de vitamina K1 contenida en la solución de micelas mixtas ('Konaktion MM').

El método de profilaxis que se elija, dependerá no solo de la eficacia sino también de otros factores. Los costos son un factor importante dentro de la decisión en el caso de algunos países. Otro factor es la posibilidad de que se haga un seguimiento si se administran dosis orales repetidas. Esto es especialmente importante cuando se recomienda la administración de suplementos diarios de vitamina K durante los tres primeros meses de vida. Otro aspecto es la aceptación de que se realicen procedimientos invasivos en un neonato, si no se ha demostrado que sean absolutamente necesarios.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Una dosis única (1.0 mg) de vitamina K por vía intramuscular después del nacimiento es efectiva para prevenir la EHRN clásica. La profilaxis con vitamina K por vía intramuscular o por vía oral (1.0 mg), mejora los índices bioquímicos del estado de coagulación entre el primer y el séptimo día. Ni la vitamina K por vía intramuscular ni por vía oral ha sido evaluada dentro de ensayos aleatorios con respecto al efecto que tienen sobre la EHRN tardía. No se ha evaluado en ensayos aleatorios el efecto de la vitamina K por vía oral (a una sola dosis o a dosis múltiples) sobre el estado de coagulación y sobre los niveles de vitamina K, pero tales resultados tienen una importancia clínica que es desconocida. Cuando se comparan dosis únicas de vitamina K administrada por vía oral o por vía intramuscular, la única diferencia encontrada se refiere a menores niveles de vitamina K en plasma para el grupo tratado por vía oral a las dos semanas. A pesar de ello, no hay evidencia que indique que haya diferencias en los índices del estado de coagulación. Cuando se comparan tres dosis de vitamina K por vía oral contra una dosis única de vitamina K por vía intramuscular, los niveles de vitamina K en plasma son más altos en el grupo tratado por vía oral, al cabo de dos semanas y de dos meses, pero de nuevo, no hay evidencia que indique que existen diferencias en el estado de coagulación.

Implicaciones para la investigación

Se han realizado varios ensayos en este tema. Prácticamente todos ellos midieron resultados sustitutos. No parece necesario que se hagan más estudios sobre estos resultados que comparen

la administración por vía oral y por vía intramuscular, ya que los desenlaces clínicos proporcionan evidencia más sólida. Un ensayo controlado aleatorio que compare dosis orales múltiples de vitamina K contra una dosis única por vía intramuscular y que a su vez evalúe resultados clínicos, podría suministrar evidencia importante acerca de los efectos de este método de profilaxis, dado que podría ser una alternativa frente al uso de métodos profilácticos más invasivos (por vía intramuscular). Los resultados de un ensayo de este tipo, deben referirse a EHRN clásica y tardía, y dado que el método con que se alimenta a los bebés puede afectar los resultados, también debe ser tenido en cuenta. La EHRN es una condición poco frecuente que requiere de resultados significativos, por lo cual, el tamaño de muestra de un ensayo tendría que ser extremadamente grande e incluir más de 500,000 participantes, lo cual hace que la probabilidad de que se lleve a cabo un ensayo de este tipo, sea bastante remota. Se necesita una revisión sistemática acerca de estudios observacionales que tengan una calidad aceptable, con el fin de evaluar los efectos de diferentes métodos de profilaxis con vitamina K para la EHRN clásica y tardía.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Jack Sinclair Dr. Stuart Logan Dr. Michael Bracken Dr. Jeffrey Horbar El Centro Cochrane Holandés (*The Dutch Cochrane Centre*)

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- The Dutch Cochrane Centre NETHERLANDS
- Dept of Pediatrics, Emma Childrens' Hospital A.M.C. Amsterdam NETHERLANDS

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Bakhshi 1996 *{published data only}*

Bakhshi S, Deorari AK, Roy S et al. Prevention of subclinical vitamin K deficiency based on PIVKA-II levels: oral versus intramuscular route. *Indian Pediatr* 1996;**33**:1040-3. 1919.

Cornelissen 1992 *{published data only}*

Cornelissen EAM, Kolée LAA, De Abreu RA 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. 1919.

Greer 1998 *{published data only}*

Greer FR, Marshall SP, Severson RR 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.

Hathaway 1991 *{published data only}*

Hathaway WE, Isarangkura PB, Mahasandana C et al. Comparison of oral and parenteral vitamin K prophylaxis for prevention of late hemorrhagic disease of the newborn. *J Pediatr* 1991;**119**:461-4.

Jorgensen 1991 *{published data only}*

Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand* 1991;**80**:304-7. 1919.

Malik 1992 *{published data only}*

Malik S, Udani RH, Bichile SK, et al. Comparative study of oral versus injectable vitamin K in neonates. *Indian Pediatr* 1992;**29**:857-9. 1919.

Maurage 1995 *{published data only}*

Maurage C, Dalloul C, Moussa F et al. Efficacite de l'administration orale d'une solution micellaire de vitamine K en periode neonatale. *Arch Pediatr* 1995;**2**:328-32. 1919.

Motohara 1985 *{published data only}*

Motohara K, Endo F, Matsuda I. Effect of vitamin K administration on a carboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *Lancet* 1985;**2**:242-4. 1919.

O'Connor 1986 *{published data only}*

O'Connor ME, Addiego JE. Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1986;**108**:616-9. 1919.

Sharma 1995 *{published data only}*

Sharma RK, 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. 1919.

Sutherland 1967 *{published data only}*

Sutherland JM, Glueck HI, Gleser G. Hemorrhagic disease of the newborn: breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 1967;**113**:524-33.

Ulusahin 1996 *{published data only}*

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. 1919.

Vietti 1960 *{published data only}*

Vietti TJ, Murphy TP, James JA, Pritchard JA. Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. *J Pediatr* 1960;**56**:343-6.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Arteaga-Vizcaino 95

Arteaga-Vizcaino M, Torres-Espina M, Redondo L et al. Efecto de la administracion de la vitamin K sobre la actividad de los factores II, VII y X en neonatos sanos. *Invest Clin* 1995;**36**:83-93.

Felbo 1965

Felbo M, Hauge Kristensen K, Melchior JC. Significance of treating newborn infants with vitamin K I. A clinical study. *Ann Paediatr Fenn* 1965;**11**:175-81.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Hogenbirk 1993

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**:72-4. 1919.

Schubiger 1993

Schubiger 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 phyloquinone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;**16**:435-9. 1919.

Referencias adicionales

Brousseau 1996

Brousseau MA, Klein MC. Controversies surrounding the administration of vitamin K to newborns: a review. *CMAJ* 1996;**154**:307-15.

Cornelissen 1993

Cornelissen EA, Kollee LA, van Lith TG et al. Evaluation of a daily dose of 25 micrograms vitamin K1 to prevent vitamin K deficiency in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;**16**:301-5.

Cornelissen 1997

Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997;**156**:126-30.

Croucher 1994

Croucher C, Azzopardi D. Compliance with recommendations for giving vitamin K to newborn infants. *BMJ* 1994;**308**:894-5. 1919.

Golding 1990

Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990;**62**:304-8. 1919.

Golding 1992

Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992;**305**:341-6. 1919.

Greer 1999

Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999;**88(430)**:95-103.

Haroon 1982

Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S et al. The content of phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr* 1982;**112**:1105-7.

Lane 1985

Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;**106**:351-9. 1919.

Ross 2000

Ross JA, Davies SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;**34**:434-7.

Schubiger 1999

Schubiger G, Stocker C, Banziger O et al. Oral vitamin K1 prophylaxis for newborns with a new mixed-micellar preparation of phyloquinone: 3 years experience in Switzerland. *Eur J Pediatr* 1999;**158**:599-602.

Shearer 1992

Shearer MJ. Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev* 1992;**6**:92-104.

Shearer 1995

Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;**345**:229-34. 1919.

Sutor 1999

Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999;**81**:456-61.

von Kries 1998

von Kries R. Neonatal vitamin K prophylaxis: the Gordian knot still awaits untying. *BMJ* 1998;**316**:161-2.

von Kries 1999

von Kries R. Oral versus intramuscular phytoquinone: safety and efficacy compared. *Drug Saf* 1999;**21**:1-6.

von Kries 1999a

von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding?. *Eur J Pediatr* 1999;**158(Suppl 3)**:S183-6.

Wariyara 2000

Wariyara U, Hiltona S, Paganb J et al. Six years' experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;**82**:F64-8.

Zipursky 1999

Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 1999;**104**:430-7.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Bakhshi 1996
Methods	Randomisation: Block Single center. Blinding of outcome measurement: not stated Complete follow-up: yes Two (7.5%) infants in the oral group were excluded for the use of top milk; no infants were excluded in the IM group.
Participants	54 infants were randomized, 27 in each group. They were exclusively breast fed, term infants with normal Apgar scores. Exclusion criteria: congenital malformations, IV fluids to infant, treatment of mother with drugs including phenobarbitone, anti-coagulants and anti-tubercular agents, maternal hypertension. Mean BW in kg (SD), oral group: 2.9 (0.2). IM group: 2.8 (0.3) Mean GA in wk (SD), oral group: 38.8 (1.0), IM group: 38.7 (1.3)
Interventions	2.0 mg of oral vitamin K3 (n=27) or 1.0 mg of IM vitamin K3 (n=27) both given within four hours after birth
Outcomes	PIVKA-II presence (>0.10 - >0.13 AU/ml or > 2ng/ ml) and prolonged prothrombin time (>1.5 X normal) at 72 +/- 12 hours
Notes	Water soluble vitamin K was used in this study
Allocation concealment	B
Study	Cornelissen 1992
Methods	Randomisation: method not stated Single center and home births Blinding of outcome measurement: yes Infants were excluded because of cessation of breast feeding and sampling errors: at one month 10 infants in the oral group and 13 infants in the IM group, at three months 77 infants in the oral group and 77 in the IM group had been excluded. At two weeks 20 (12.1%) infants in the oral group and 26 (15.7%) in the IM group had been excluded or lost for follow-up for the PIVKA analysis, at one month this was 30 (18.2%) and 39 (23.5%) infants, respectively, and at three months 97 (58.8%) and 103 (62.5%) infants, respectively. At two weeks 91 (55.2%) infants in the oral group and 102 (61.4%) in the IM group had been excluded or lost to follow-up for the analysis of vitamin K levels, at one month this was 71 (43.0%) and 82 (49.4%) infants, respectively and at three months 103 (62.4%) and 109 (65.7%) infants, respectively.
Participants	331 infants, delivered spontaneously and vaginally, were randomized, 166 to the IM group and 165 to the oral group. Inclusion criteria: Intention to breast feed, GA at least 37 wk, BW over the 2.3 percentile, Apgar score at least seven at five minutes, healthy mother. Exclusions: treatment of mother with antibiotics, anti-coagulants or anti-epileptics. Cessation of breast feeding. Mean BW in kg (SD), oral group: 3.424 (0.439). IM group: 3.417 (0.440) Mean GA in wk (SD), oral group: 39.8 (1.3), IM group: 40.1 (1.2)
Interventions	1 mg oral vitamin K1 (Konakion, Hoffman-La Roche) (n=165) or 1 mg IM vitamin K1 (Konakion, Hoffman-La Roche) (n=166)
Outcomes	Plasma vitamin K1 levels (pg/ml) and PIVKA-II presence (>0.10 - >0.13 AU/ml or > 2ng/ ml) at two weeks, one month and three months.

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	B
Study	Greer 1998
Methods	Randomisation: computer randomised in blocks of four Multi center Blinding of outcome measurement: yes Seven infants in the oral group and one in the IM group dropped out of the study before two weeks; 14 other infants dropped out before the measurements at two months had taken place. At two weeks 13 (16.5%) infants in the oral group and eight (10.4%) in the IM group were not analysed for plasma vitamin K, at one month this was 15 (19.0%) and 12 (15.6%) infants, respectively and at two months 16 (20.3%) and 11 (13.9%) infants, respectively. At two weeks 10 (12.7%) infants in the oral group and seven (9.1%) in the IM group had not been analysed for the INR, at one month this was 13 (16.5%) and six (7.8%) infants, respectively and at two months 15 (19.0%) and 10 (13.0%) infants, respectively.
Participants	156 infants were randomized, 79 to the oral group and 77 to the IM group. The infants were fully breast fed during the study. Inclusion criteria: GA: 37-42 weeks, BW: >2,500 g, singleton, mother intending to breastfeed. Apgar score seven or greater at five min, informed consent. Exclusion criteria: major congenital or malabsorptive disorders, anticonvulsant therapy during pregnancy Mean BW in kg (SD), oral group: 3.6 (0.6), IM group: 3.5 (0.4)
Interventions	Three doses of 2 mg oral vitamin K1 (Konakion MM) at birth (n=79), at seven days and at 30 days or one dose of 1 mg IM vitamin K1 (Konakion MM) at birth (n=77)
Outcomes	Plasma vitamin K1 levels (ng/ml) and prothrombin time (INR) at 14, 30, and 56 days
Notes	Mixed micellar vitamin K was used in this study
Allocation concealment	A
Study	Hathaway 1991
Methods	Randomisation: method not stated Multi center Blinding of outcome measurement: no Complete follow-up: not stated Post-randomisation exclusions: not stated
Participants	66 term, healthy, breast fed infants were analyzed, no information on number of infants randomized
Interventions	2 mg oral vitamin K1 (Konakion, Roche) or 5 mg oral vitamin K1 (Konakion, Roche) or 1 mg IM vitamin K1 (Konakion, Roche), all given within four hours after birth
Outcomes	Plasma vitamin K1 levels (ng/ml) and noncarboxylated prothrombin (mcg/ml) levels at four weeks
Notes	Data from this study could not be included in the data tables since no standard deviations were given. There was a group of untreated control subjects; this group, however, was not randomized and therefore was excluded from the review. The group that received 5 mg of oral vitamin K was also excluded, because it was not possible to insert both oral groups in the tables and a dose of 2 mg is more commonly used.
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Jorgensen 1991
Methods	Randomisation: by envelopes Single center Blinding of outcome measurement: not stated One infant was excluded in the IM group because the mother had taken vitamin K during her pregnancy. Five others were lost for follow-up in this group (4%). In the oral group one infant was lost for follow-up (0.7%)
Participants	300 infants were randomized, 150 in each group Inclusion criteria: GA at least 35 completed weeks Exclusion criteria: ambulatory delivery, treatment of mother with anti-coagulants, anti-epileptics, anti-tubercular agents, maternal vitamin K intake during pregnancy. Mean BW in kg (SD), oral group: 3.404 (0.519). IM group: 3.382(0.518) Median GA in wk (range), oral group: 40 (35-43), IM group:40 (35-42)
Interventions	1 mg oral vitamin K1 (Konakion, Roche) (n=150) or 1 mg IM vitamin K1 (Konakion, Roche) (n=150) , both given within one hour after birth
Outcomes	Plasma PIVKA-II levels, combined activity of clotting factors II, VII and X (as fraction of normal adult values), and prothrombin (antigen) at 48-72 hours
Notes	No units were given for PIVKA levels or prothrombin antigen
Allocation concealment	A
Study	Malik 1992
Methods	Randomisation: method not stated Multi center Blinding of outcome measurement: not stated Complete follow-up: not stated Post-randomisation exclusions: not stated
Participants	100 exclusively breast fed infants with birth weights above 2.5 kg were randomized, 25 in each of the four groups. Groups had comparable characteristics
Interventions	1 mg IM vitamin K3 (menadione sodium bisulphite) (n=25) or 0.5 mg IM vitamin K3 (n=25) or 1 mg oral vitamin K3 (n=25) , all given immediately after birth, or nothing (n=25)
Outcomes	Prothrombin index (% of normal) at 36-72 hours
Notes	Water soluble vitamin K was used in this study. The group that received 0.5 mg of IM vitamin K was excluded, because it was not possible to enter both IM groups into the data tables and a dose of 1.0 mg IM is more commonly used.
Allocation concealment	B
Study	Maurage 1995
Methods	Randomisation: method not stated Single center Blinding of outcome measurement: not stated Eight infants were excluded due to cessation of breast feeding, two due to failure of the laboratory analysis and one due to the use of antibiotics. It is not clear if these exclusions took place before or after randomization. Another ten infants dropped out before the analysis at one month; it is not stated in which groups these infants had been randomized. Thus it is not possible to calculate the percentages of infants by group that were excluded or lost for follow-up.

Characteristics of included studies

Participants	50 full term, exclusively breast fed infants were randomized, seven in the 5mg oral group, 15 in the 3 mg oral group and eight in the IM group. 20 were excluded because of cessation of breast feeding, technical problems, treatment of infant with antibiotics or lack of parental permission Mean BW in kg (SD), oral group: 3.688 (0.1199). MM oral group: 3.215 (0.469), IM group: 3.557 (0.3427) Mean GA in wk (SD), oral group: 39.6 (0.49), MM oral group: 39.6 (0.81), IM group: 39.4 (1.05)
Interventions	5 mg oral vitamin K1 (cremophor) (n=7) or 3 mg oral vitamin K1 (Mixed-micellar) (n=15) or 1.5 mg IM vitamin K1 (Mixed-micellar) (n=8)
Outcomes	Plasma vitamin K1 levels (ng/ml) and prothrombin activity at 12-36 hours and at 25-31 days
Notes	The group that received 5 mg of vitamin K orally was not entered in the data tables, because both oral groups could not be entered in the tables and the 3 mg is closer to common practice. The author did not state the SD's of the prothrombin activity. Therefore, these data could not be included in the data tables.
Allocation concealment	B
Study	Motohara 1985
Methods	Randomisation: method not stated Single center Blinding of outcome measurement: not stated Twenty six (50%) infants in the no treatment group and 25 (49%) in the oral vitamin K group were not included in the three-day analysis; at five days this was zero (0%) and 16 (31.2%) infants, respectively. The reasons for this are not stated.
Participants	102 full-term infants weighing more than 2,800 g. were randomized, 51 in each group. The infants were mainly breast fed.
Interventions	5 mg of oral vitamin K2 (Menatetrenone Keytwo syrup, Eisai co. Ltd.) (n=51) within 6-12 hours after birth or nothing (n=51)
Outcomes	PIVKA-II levels (AU/ml) at three and five days
Notes	Vitamin K2 was used in this study. We converted the data from this study from PIVKA II levels to PIVKA II present (>0.10 - >0.13 AU/ml or > 2ng/ ml) or not present to be able to compare it to the other studies.
Allocation concealment	B
Study	O'Connor 1986
Methods	Randomisation: method not stated Single center and home births Blinding of outcome measurement: not stated Three (16.7%) infants were excluded in the no-intervention group and eight (42%) in the oral group mostly due to unsuccessful venepuncture.
Participants	37 children born from uncomplicated pregnancies were randomized, 18 in the oral group and 19 in the no treatment group. Mean BW in kg, oral group: 3.9077, group without treatment: 3.5041
Interventions	2 mg oral vitamin K1 (Aquamephyton; Merck Sharp & Dohme) within two hours after birth (n=18) or nothing (n=19)

Characteristics of included studies

Outcomes	PT (sec.), Echis factor II and ratio Echis factor II/ Echis II (abnormal when <1) at 24-84 hours.
Notes	Another group was included in this study. The participants in this group however were not randomized. The average birth weight of the oral group was significantly higher. No unit was given for Echis factor II
Allocation concealment	B
Study	Sharma 1995
Methods	Randomisation: method not stated Single center Blinding of outcome measurement: not stated Eleven (44%) infants in the IM group, one (4%) in the oral group and 13 (52%) in the no-treatment group were lost for follow up because of early discharge of the infants or technical problems.
Participants	75 exclusively breast fed, appropriately grown, term infants with normal Apgar scores were randomized, 25 in each of the three groups. Exclusion criteria: perinatal complications, treatment of mother with drugs including aspirin, luminal etc., maternal hypertension. Mean BW in kg (SD), oral group: 2.77 (2.1). IM group: 2.85 (0.31), control group: 2.84 (0.33) Mean GA in wk (SD), oral group: 38.8 (1.0), IM group: 38.7 (1.3)
Interventions	1 mg of IM vitamin K3 (n=25) or 2 mg of oral vitamin K3 (n=25) both within one hour after birth or nothing (n=25)
Outcomes	PIVKA-II plasma presence (>0.10 - >0.13 AU/ml or > 2ng/ ml) at 72-78 hours
Notes	Injectable water soluble vitamin K was also given orally
Allocation concealment	B
Study	Sutherland 1967
Methods	Randomisation: by coded preparations Single center Blinding of outcome measurement: yes Complete follow-up: yes Post-randomisation exclusions: not stated
Participants	3,338 full term infants were randomized, both breast and formula fed, 1,143 in the placebo group, 1,132 in the 100 mcg IM group and 1,063 in the 5mg IM group.
Interventions	100 mcg vitamin K3 IM (n=1,132) or 5 mg of vitamin K3 IM (n=1,063) or a placebo (0.9% saline) (n=1,143)
Outcomes	Any, moderate, and severe bleeding, up to approximately 82-110 hours.
Notes	Water soluble vitamin K was used in this study. In this review the group that received 100 mcg of vitamin K and the group that received 5 mg of vitamin K were grouped together for practical reasons. Bleeding was reported by different individuals, nurses and doctors.
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Ulusahin 1996
Methods	Randomisation: method not stated Single center Blinding of outcome measurement: not stated No infants were stated to be excluded or lost for follow-up at three days; four (30.8%) infants in the oral group, eight (50%) in the IM group and seven (46.7%) in the control group were lost for follow up at one month because the mother did not return with the infant.
Participants	44 healthy, term infants with Apgar scores greater than six at five minutes were randomized, 13 in the oral group, 16 in the IM group and 15 in the no treatment group. The infants were born to mothers with uneventful pregnancies. Mothers fully intended to breast feed. Exclusion criteria: treatment of mother with vitamin K1, anti-coagulants, anti-epileptic or anti-tubercular agents. Mean GA in wk (SD) oral group: 39.92 (1.04), IM group: 39.19 (1.05), placebo group: 39.13 (1.13)
Interventions	2 mg oral vitamin K1 (Konakion, Hoffman-La Roche) (n=13) or 1 mg IM vitamin K1 (Konakion, Hoffman-La Roche) (n=16) both within six hours after birth or nothing (n=15)
Outcomes	PIVKA-II presence (>0.10 - >0.13 AU/ml or > 2ng/ ml) at three days and one month
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Vietti 1960
Methods	Allocation: by day of birth Single center Blinding of outcome measurement: yes Complete follow-up: not stated Post-randomisation exclusions: not stated
Participants	470 male infants were analysed after a circumcision was performed on the mother's request. No information on number initially entered.
Interventions	5 mg of IM vitamin K3 or nothing
Outcomes	Bleeding after circumcision
Notes	Water soluble vitamin K was used in this study
Allocation concealment	C

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Arteaga-Vizcaino 95	The groups in this study were either breast fed or formula fed. These groups were then each divided into 2 subgroups which received either oral or no vitamin K. The authors of the study are being contacted to clarify the method of allocation, both to feeding group and to vitamin K.
Felbo 1965	This trial allocated infants to vitamin K or nothing on an alternating month schedule. The outcome was clinical bleeding, but the individual reporting the bleeding was aware of whether the infant had received vitamin K or not. This trial was judged to be very prone to bias and was excluded for this reason.

CARÁTULA

Titulo	Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos
Autor(es)	Puckett RM, Offringa M
Contribución de los autores	El autor no facilitó la información
Número de protocolo publicado inicialmente	1998/3
Número de revisión publicada inicialmente	2000/4
Fecha de la modificación más reciente"	31 julio 2000
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	6 agosto 2000
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Martin Offringa Pediatrician - Neonatologist Department of Pediatrics, H.3- 144 Academic Medical Center P.O. Box 22700 1100 DE Amsterdam 1100 DE NETHERLANDS Teléfono: +31 20 566 9111 E-mail: m.offringa@amc.uva.nl
Número de la Cochrane Library	CD002776-ES
Grupo editorial	Cochrane Neonatal Group
Código del grupo editorial	HM-NEONATAL

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 IM vitamin K vs. placebo or nothing

Resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 HDN/ VKDB	1	3338	Relative Risk [Fixed] [95% CI]	0.73 [0.56, 0.96]
02 Bleeding after circumcision	1	470	Relative Risk [Fixed] [95% CI]	0.18 [0.08, 0.42]
03 PIVKA II present			Relative Risk [Fixed] [95% CI]	Totals not selected
04 Prothrombin index (% of normal)	1	50	WMD [Fixed] [95% CI]	14.400 [7.475, 21.325]

02 Oral (single dose) vitamin K vs. placebo or nothing

Resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 PIVKA II present			Relative Risk [Fixed] [95% CI]	Totals not selected
02 Prothrombin time (seconds)	1	26	WMD [Fixed] [95% CI]	-2.500 [-4.262, -0.738]
03 Echis factor II	1	26	WMD [Fixed] [95% CI]	0.110 [-0.011, 0.231]
04 Ratio factor II/ Echis II	1	26	WMD [Fixed] [95% CI]	0.370 [0.062, 0.678]
05 Prothrombin index (% of normal)	1	50	WMD [Fixed] [95% CI]	12.100 [4.697, 19.503]

03 Oral (single dose) vs. intramuscular vitamin K

Resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 PIVKA II present			Relative Risk [Fixed] [95% CI]	Totals not selected
02 PIVKA II levels	1	220	WMD [Fixed] [95% CI]	0.000 [-0.004, 0.004]
03 Plasma vitamin K1 (ng/ml)			WMD [Fixed] [95% CI]	Totals not selected
04 Prolonged prothrombin time (>1.5 normal)	1	52	Relative Risk [Fixed] [95% CI]	Not estimable
05 Prothrombin antigen	1	259	WMD [Fixed] [95% CI]	0.000 [-0.035, 0.035]
06 Prothrombin index (% of normal)	1	50	WMD [Fixed] [95% CI]	-2.300 [-7.307, 2.707]
07 Coagulation factors II+ VII+ X (fraction of normal adult values)	1	269	WMD [Fixed] [95% CI]	0.010 [-0.026, 0.046]

04 Oral (3 doses mixed micellar) vs. intramuscular vitamin K

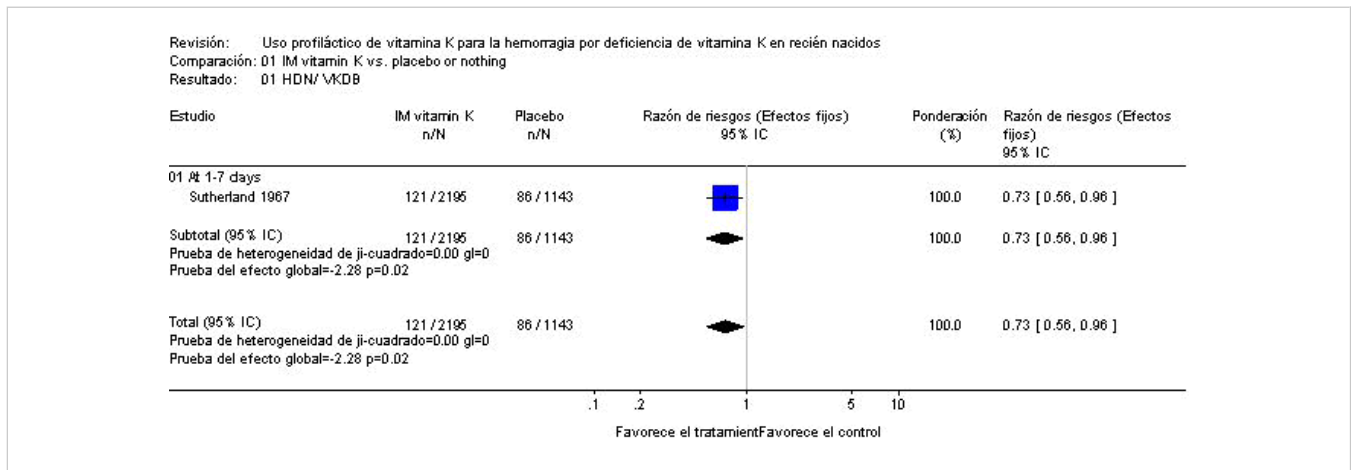
Resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Plasma vitamin K1 (ng/ml)			WMD [Fixed] [95% CI]	Totals not selected

04 Oral (3 dosis mixed micellar) vs. intramuscular vitamin K				
02 INR			WMD [Fixed] [95% CI]	Totals not selected

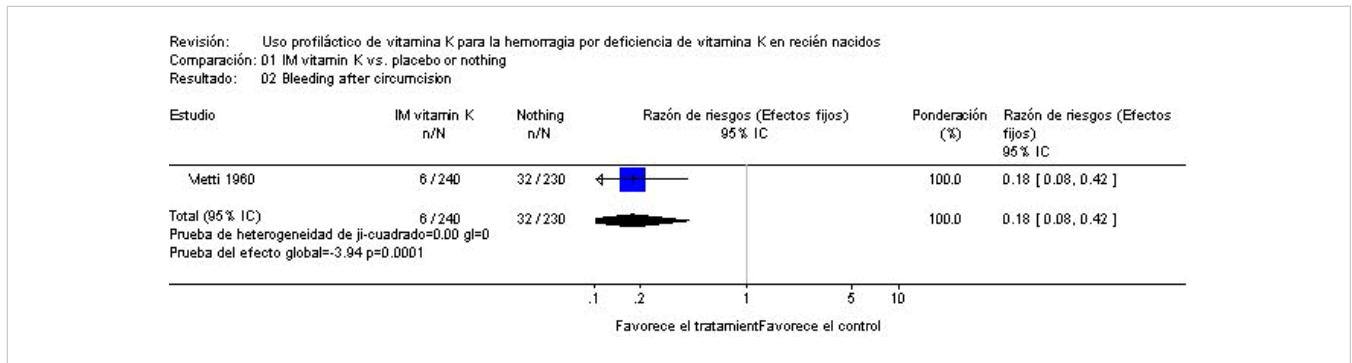
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 IM vitamin K vs. placebo or nothing

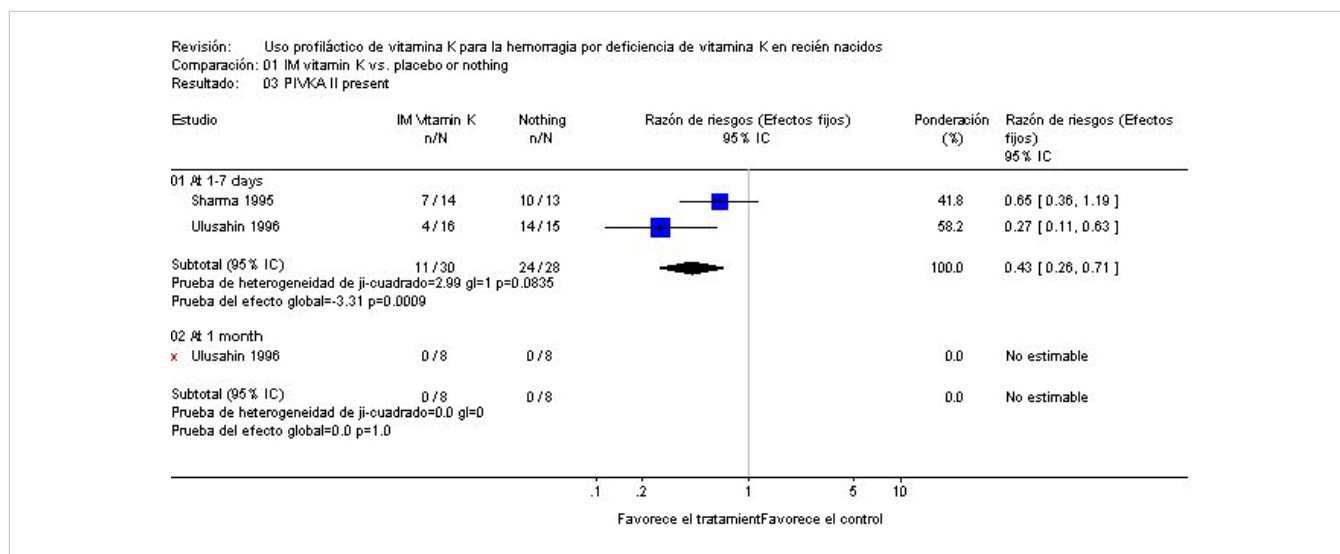
01.01 HDN/VKDB



01.02 Bleeding after circumcision



01.03 PIVKA II present



01.04 Prothrombin index (% of normal)

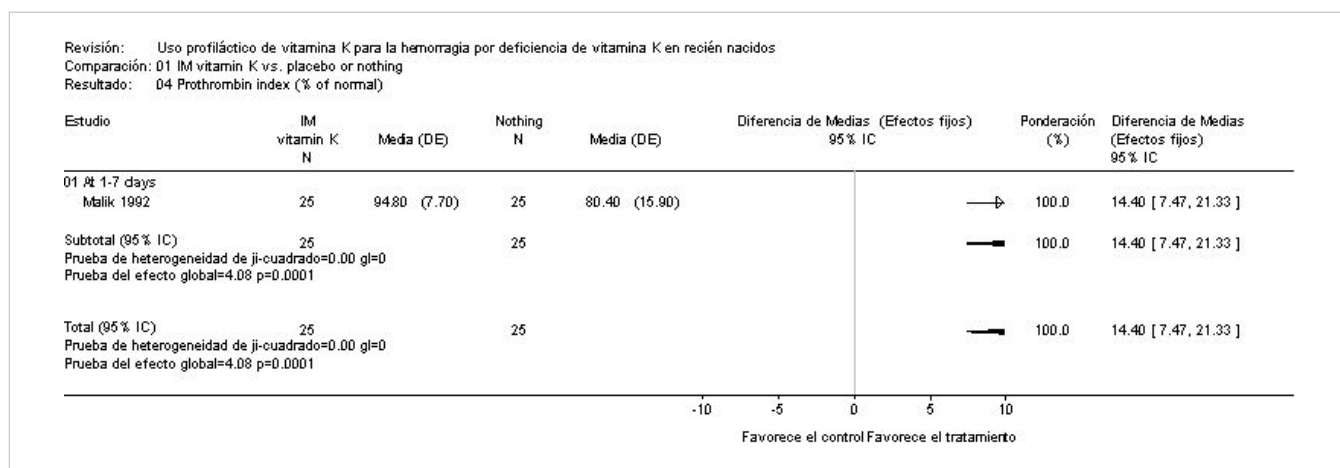
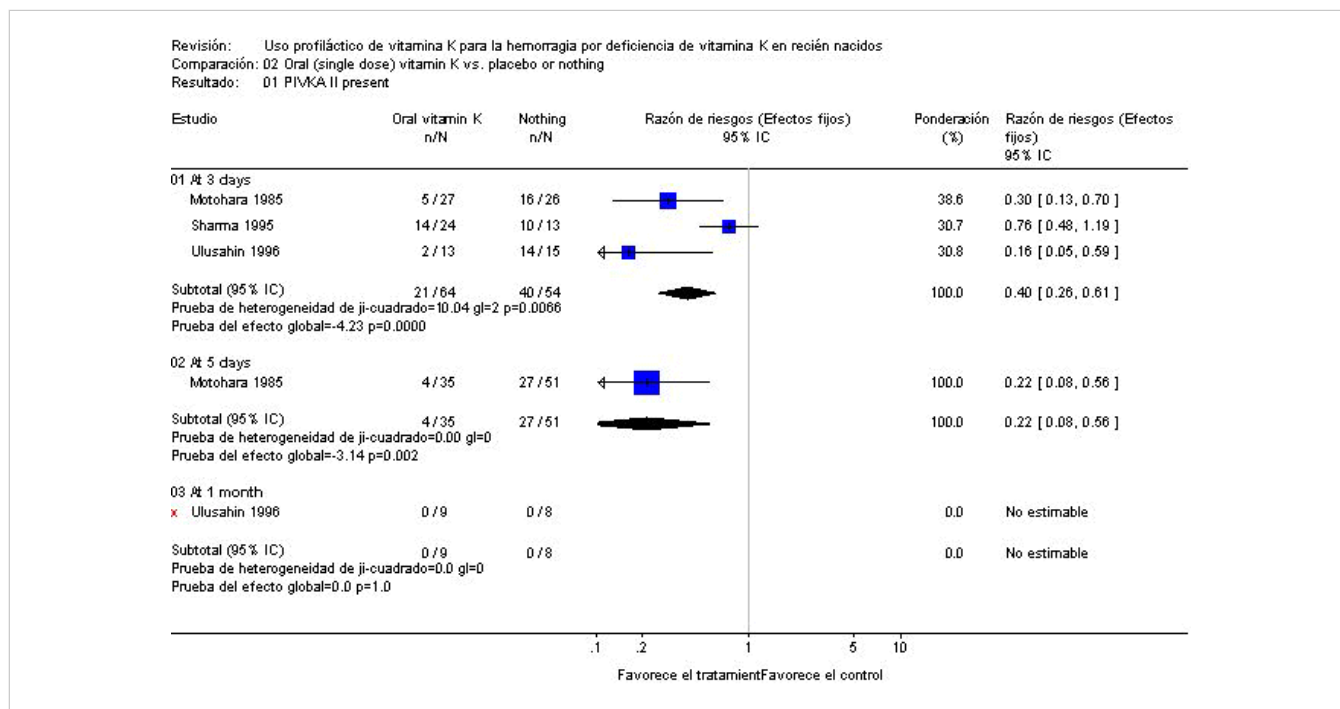
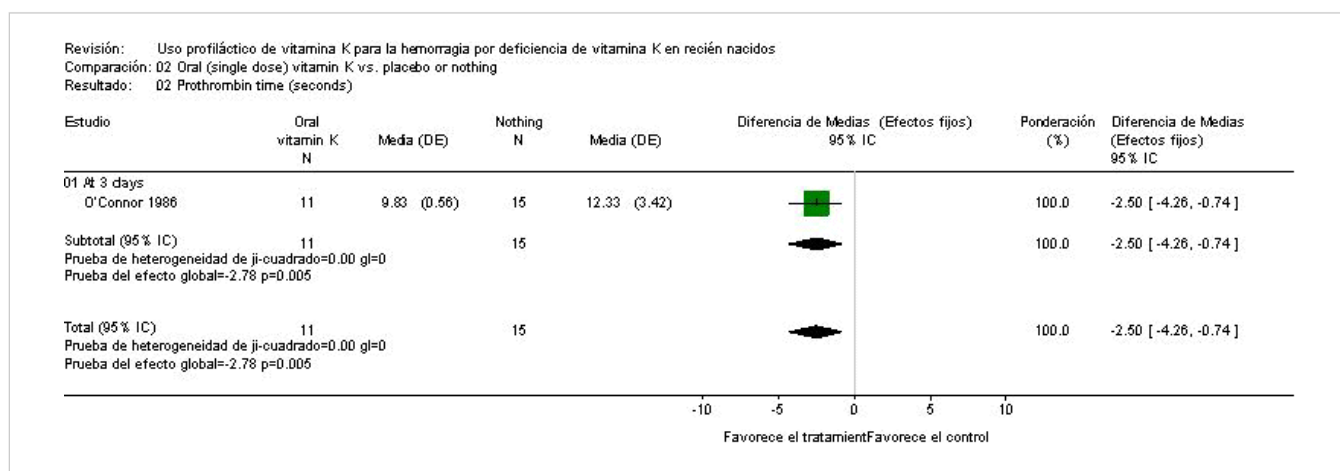


Fig. 02 Oral (single dose) vitamin K vs. placebo or nothing

02.01 PIVKA II present

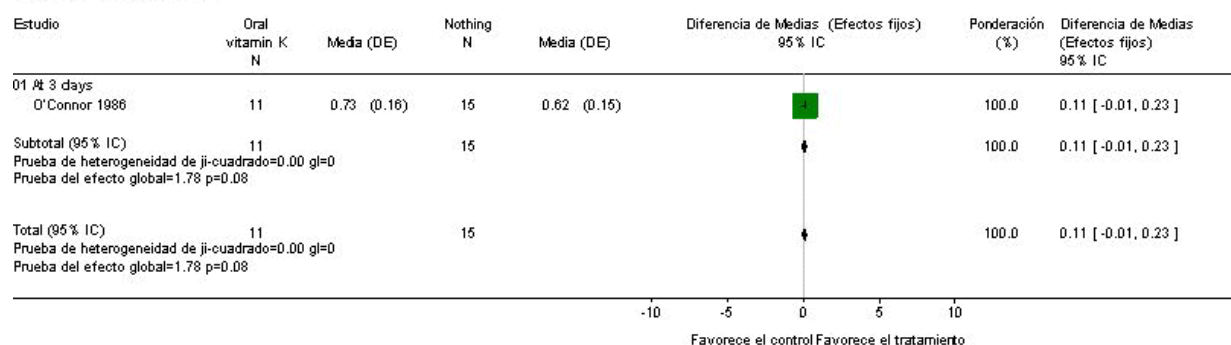


02.02 Prothrombin time (seconds)



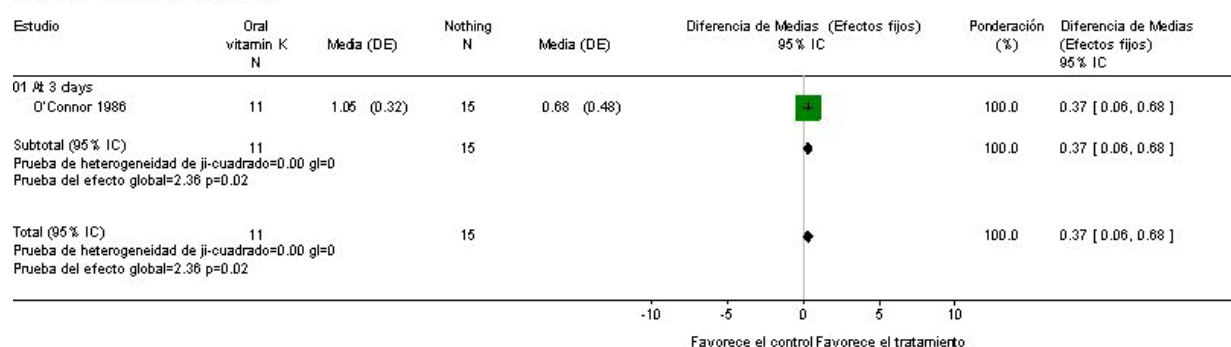
02.03 Echis factor II

Revisión: Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos
 Comparación: D2 Oral (single dose) vitamin K vs. placebo or nothing
 Resultado: D3 Echis factor II



02.04 Ratio factor II/ Echis II

Revisión: Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos
 Comparación: D2 Oral (single dose) vitamin K vs. placebo or nothing
 Resultado: D4 Ratio factor II/ Echis II



02.05 Prothrombin index (% of normal)

Revisión: Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos
 Comparación: D2 Oral (single dose) vitamin K vs. placebo or nothing
 Resultado: D5 Prothrombin index (% of normal)

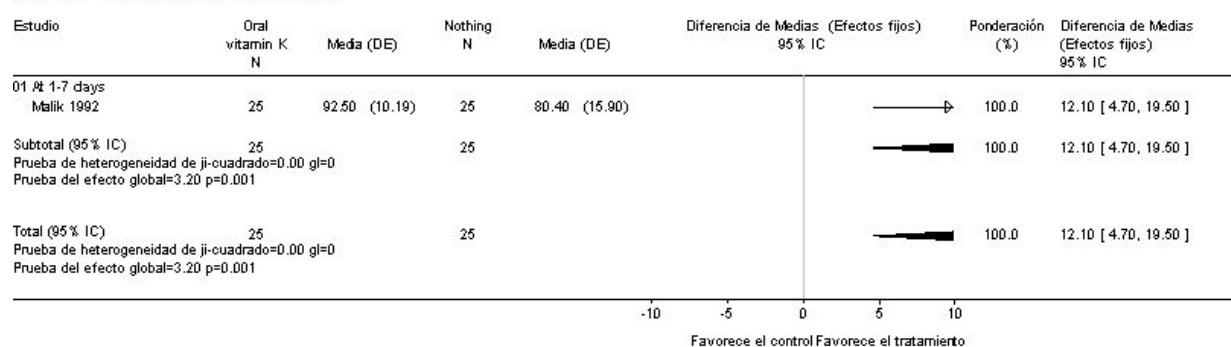
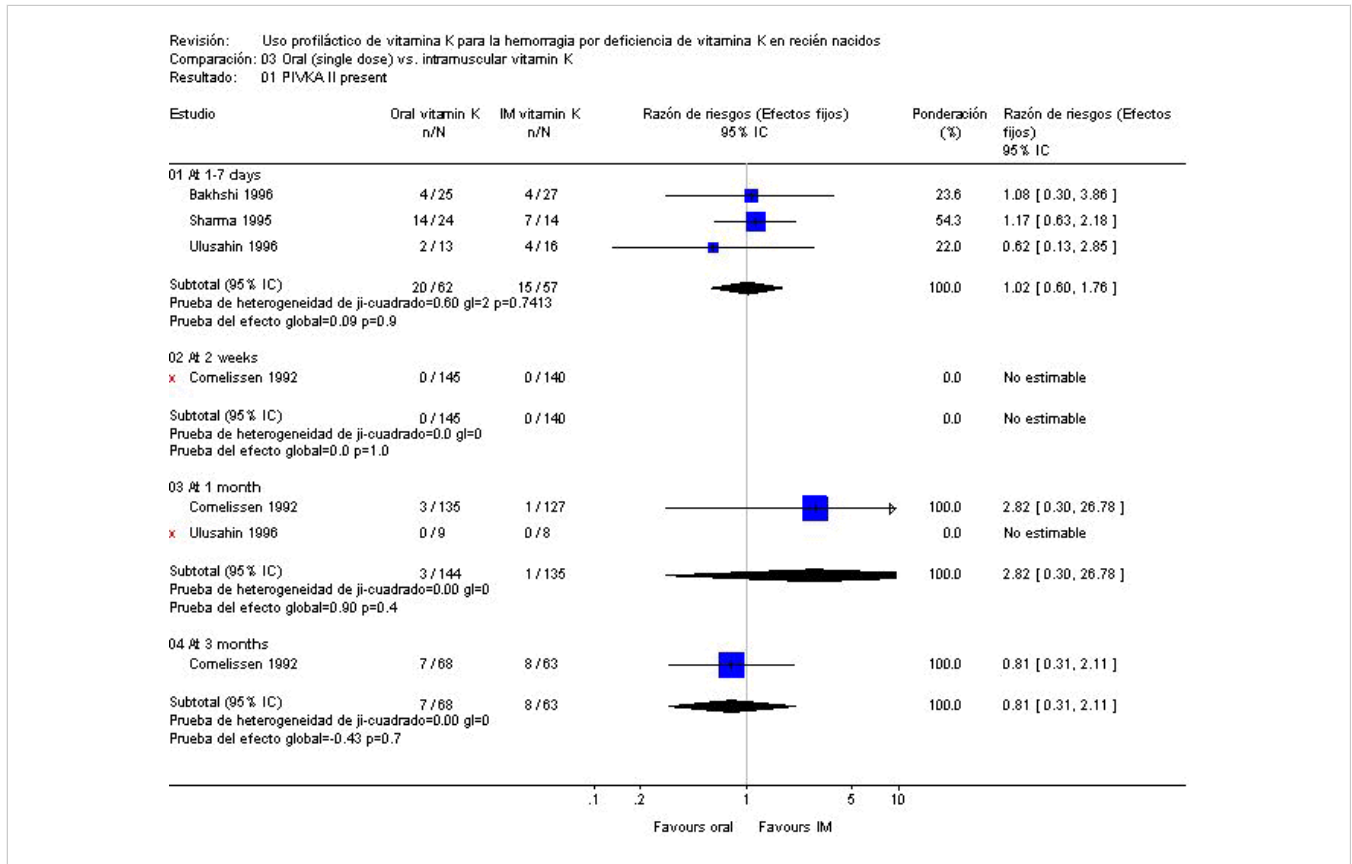
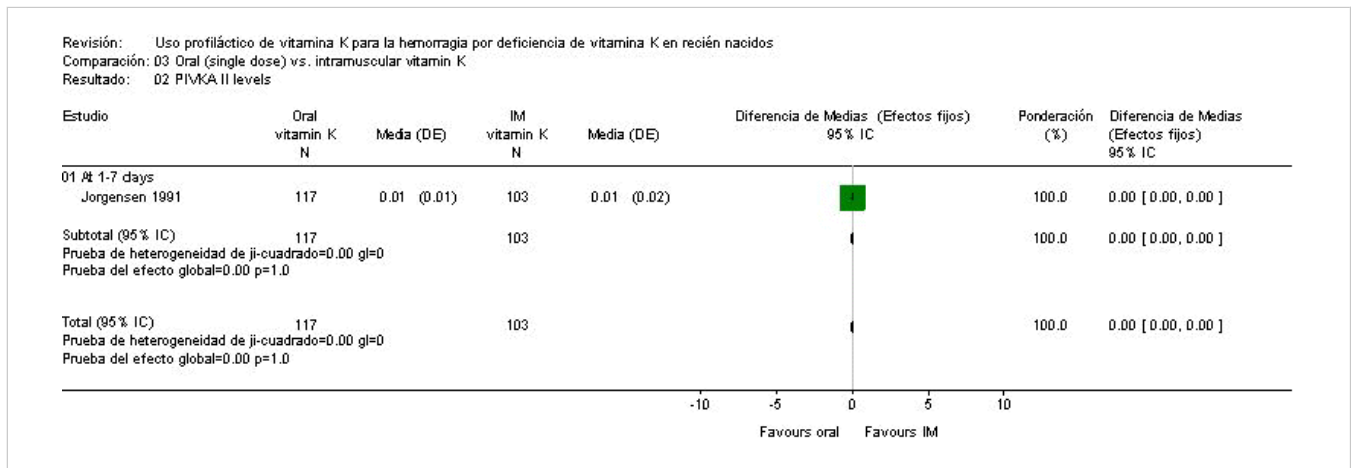


Fig. 03 Oral (single dose) vs. intramuscular vitamin K

03.01 PIVKA II present

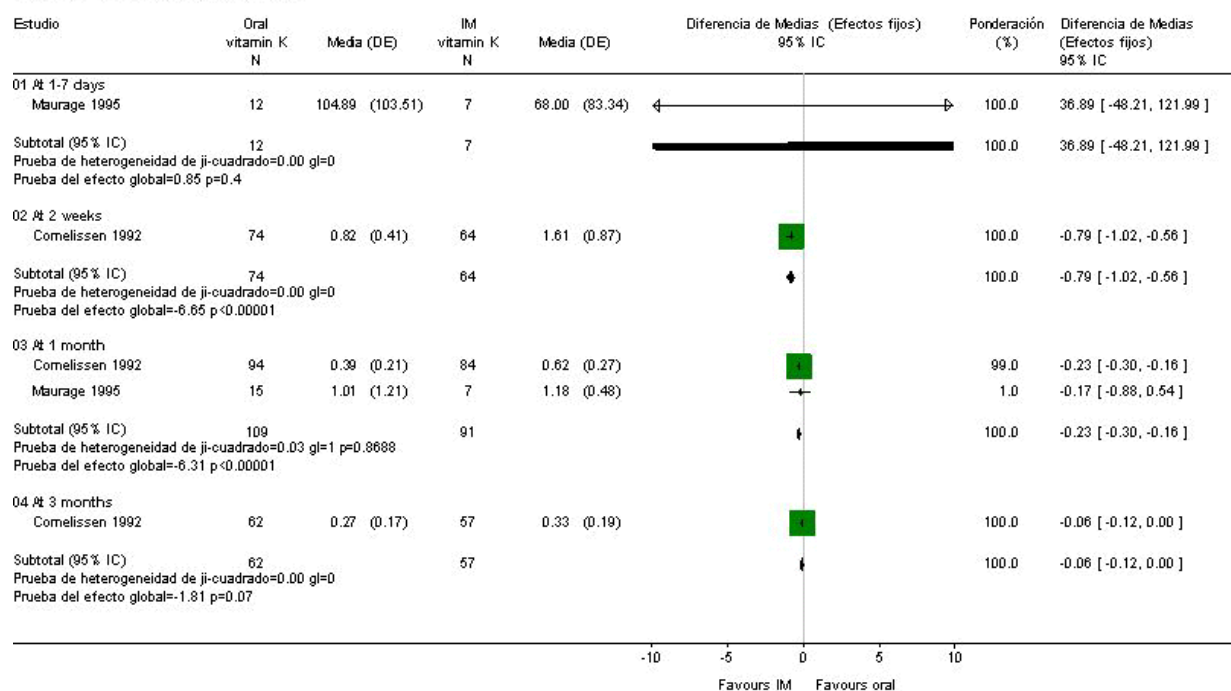


03.02 PIVKA II levels



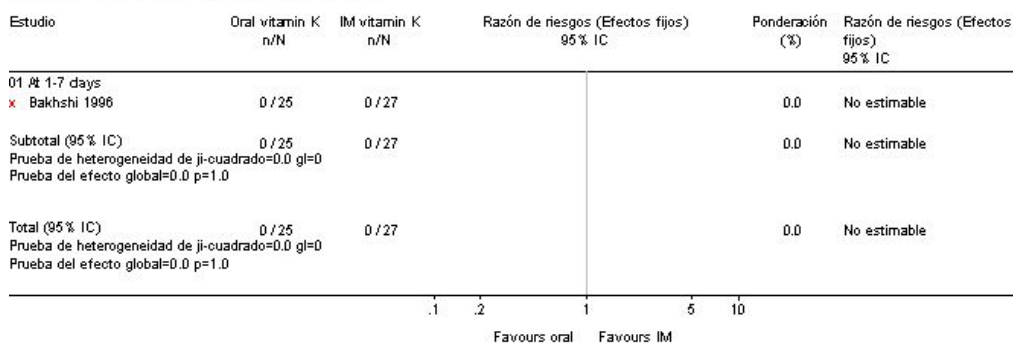
03.03 Plasma vitamin K1 (ng/ml)

Revisión: Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos
 Comparación: 03 Oral (single dose) vs. intramuscular vitamin K
 Resultado: 03 Plasma vitamin K1 (ng/ml)

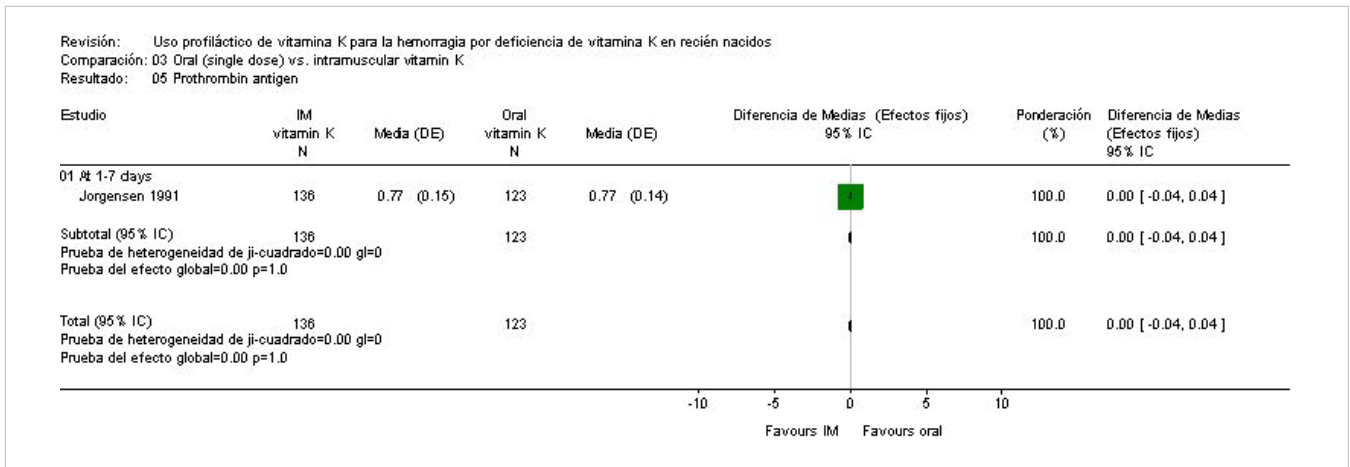


03.04 Prolonged prothrombin time (>1.5 normal)

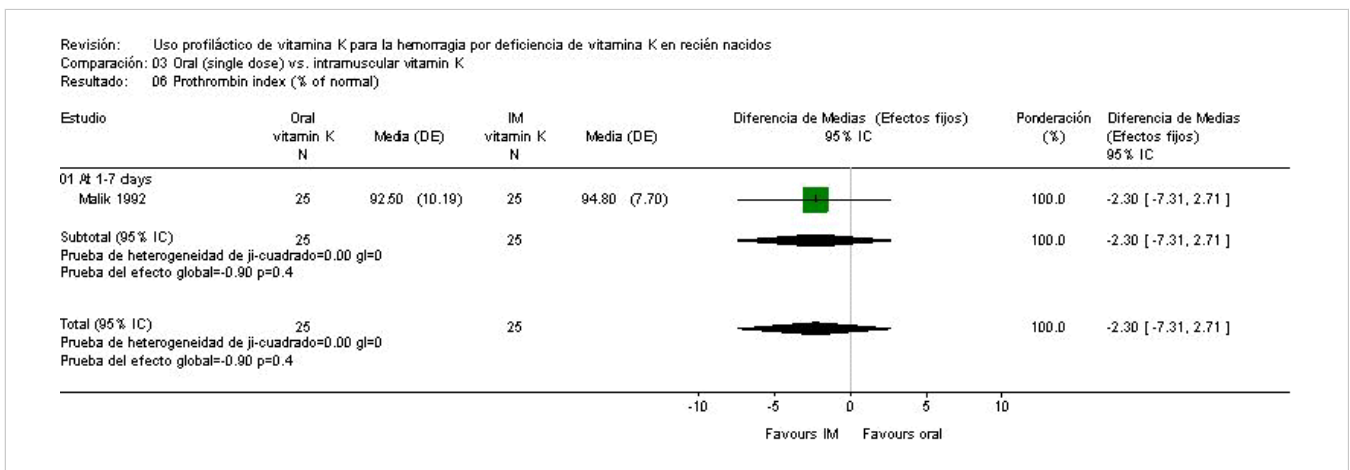
Revisión: Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos
 Comparación: 03 Oral (single dose) vs. intramuscular vitamin K
 Resultado: 04 Prolonged prothrombin time (>1.5 normal)



03.05 Prothrombin antigen



03.06 Prothrombin index (% of normal)



03.07 Coagulation factors II+ VII+ X (fraction of normal adult values)

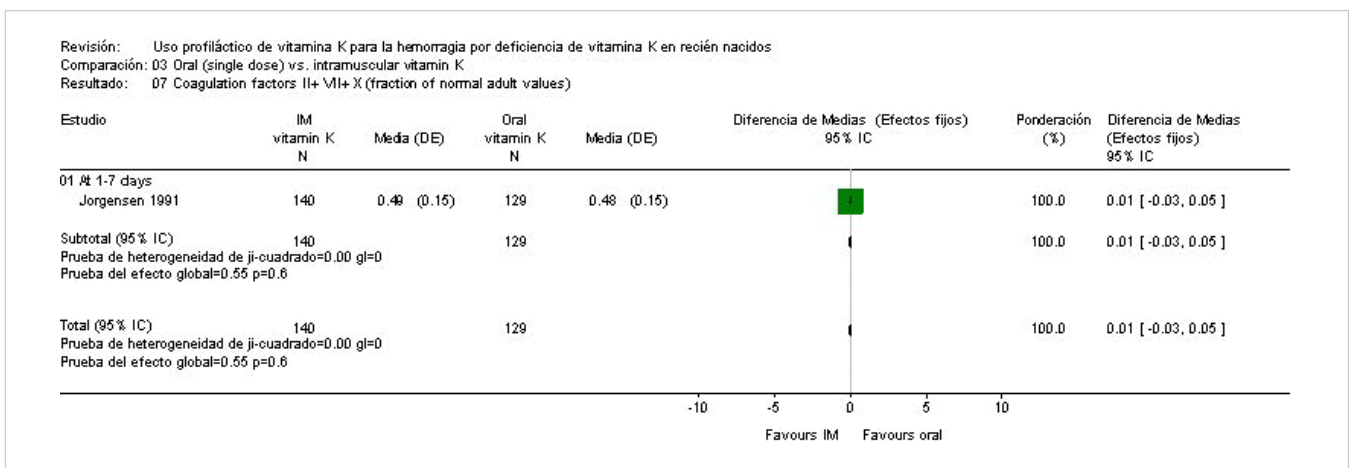
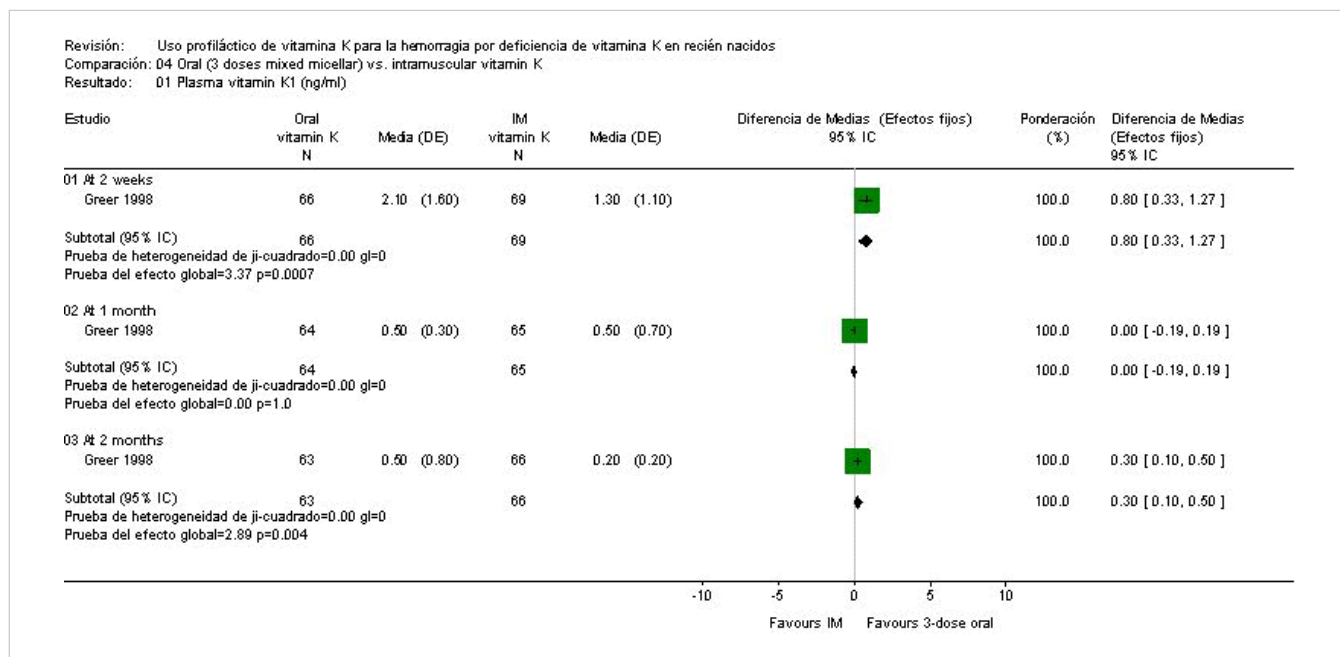


Fig. 04 Oral (3 dosis mixed micellar) vs. intramuscular vitamin K

04.01 Plasma vitamin K1 (ng/ml)



04.02 INR

