

Originales

Vitamina K: ¿cuanta más, mejor?

Rev. OFIL 2017, 27;3:272-278

Fecha de recepción: 28/07/2016 - Fecha de aceptación: 30/12/2016

BRIEGAS MORERA D, RANGEL MAYORAL JF, GARCÍA LOBATO E

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Hospital Infanta Cristina. Badajoz (España)

RESUMEN

En nuestro hospital se ha observado un consumo de fitomenadiona un 65% superior al de la media nacional de hospitales similares, lo que señala una probable inadecuación de su uso. Este estudio pretende revisar la evidencia científica de cada indicación para valorar la concordancia de las prescripciones con esta, así como estimar el impacto de su sobreutilización y la efectividad de la intervención farmacéutica. Se ha realizado un seguimiento de las prescripciones de fitomenadiona realizadas durante julio de 2015, hasta su suspensión o alta del paciente. Se utilizó Filemaker® para el registro de datos, y Excel®2016 y SPSS®22 para su explotación estadística. Se estudiaron 66 tratamientos para sendos pacientes (47 varones, edad media 65,1±17,2 años). El menor consumo (385 mg) y el mejor ajuste a la evidencia (54,0% de las dosis innecesarias) se observaron para la indi-

cación principal (hipoprotrombinemia por anticoagulación oral). La hipoprotrombinemia por malabsorción de vitamina K o hepatopatía, poco apoyada por el conocimiento actual, supuso un consumo de 2.350 mg, el 78,7% injustificados. En hipoprotrombinemia perioperatoria, cuyo manejo con vitamina K está justificado condicionalmente, se emplearon 1.380 mg, el 93,5% sin evidencia. En indicaciones inapropiadas se utilizaron 2.290 mg. El Servicio de Farmacia intervino en dieciocho ocasiones, modificando la prescripción en la mayoría de casos (15; 83,3%). Los resultados constatan la tendencia al uso indiscriminado de fitomenadiona, con el impacto clínico (sobremedicación, calidad de vida) e incluso económico (estimado en unos 2.360€ anuales) que de ello deriva. La participación del farmacéutico clínico en la terapéutica produciría resultados positivos en ambos niveles.

Palabras clave: Fitomenadiona, vitamina K1, estudio de utilización de medicamentos, uso racional del medicamento.

Vitamin K: the more, the better?

SUMMARY

In our hospital, the expenses on vitamin K are 65% above the national average of same level hospitals, a fact that suggests it is probably being overprescribed. With this article, we aim to gather and assess the clinical evidence behind every phytomenadione indication of use; estimating the extent to which this drug is being overused, the consequences of this phenomena and the effect pharmacist's counselling has on prescription habits. We examined the clinical indication behind every vitamin K prescription done during July 2015, and

also the dispensations associated to each one. Gathered data was registered on a Filemaker® database designed for this purpose. Excel®2016 and SPSS®22 were used to perform the statistical analysis. Sixty-six patients (47 male, average age 65.1±17.2 years) received vitamin K during this period. The lowest expense (385 mg) and better compliance to clinical evidence (54.0% of the doses unnecessary) were observed for the hypoprothrombinemia due to oral anticoagulation, its main indication. Management of hypoprothrombinemia due to malabsorption or liver disease, poorly supported

by current knowledge, consumed 2,350 mg (78% of the doses unnecessary). Perioperative hypoprothrombinemia, an indication where vitamin K can be useful under certain conditions, consumed 1,380 mg (93.5% of the doses unnecessary). For unsupported indications 2,290 mg were consumed. Pharmacists gave advice about eighteen treatments, having influenced on prescriptions in most cases (fifteen). These results point to an excessive use of vitamin K, which leads to significant clinical (overmedication, discomfort) and economic consequences (about 2,360€ per year). Pharmaceutical care would have positive results on both areas.

Key Words: Phytomenadione, vitamin K 1, drug use studies, rational use of medicines.

Correspondencia:

Daniel Briegas Morera
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
Hospital Infanta Cristina
(Servicio de Farmacia Hospitalaria)
Avda. de Elvas, s/n
06006 Badajoz
Correo electrónico: danielbriegas@outlook.com

INTRODUCCIÓN

La vitamina K, una de las cuatro vitaminas liposolubles, debe su nombre al término alemán *koagulationsvitamin*, que hace referencia a su principal función en el organismo: juega un papel fundamental en los procesos de coagulación, como cofactor del proceso de carboxilación de los factores II, VII, IX y X, que no son activos sin experimentarlo. Además, ejerce su acción sobre algunos anticoagulantes, como la proteína S y C, que evitan estados de hipercoagulabilidad inhibiendo a algunas de las anteriores¹.

En su forma de fitomenadiona (K1), la vitamina K se encuentra en vegetales de hoja verde, aunque también puede ser sintetizada por la flora bacteriana intestinal en su forma de menaquinona (K2, un 40% menos activa). Su absorción depende del normal funcionamiento de la función biliar y pancreática: parte de la vitamina K alimentaria se encuentra ligada a proteínas, y solo puede separarse de ellas mediante la acción de las enzimas pancreáticas, para ser luego solubilizada por las sales biliares. Una parte importante se recicla tras ser utilizada por las células: tras carboxilar las proteínas, el epóxido de vitamina K que se genera es reducido para dar el compuesto de partida². La vitamina K que no se utiliza se almacena en hígado y tejido graso, formando un depósito con capacidad de liberarla durante veinte o treinta días³. Por todo ello, los requerimientos diarios, de 90 mcg en mujeres y de 120 mcg en hombres, se satisfacen fácilmente, bastando con media ración de verduras para lograrlos en una persona adulta sana¹. La nutrición parenteral está suplementada con vitamina K; los complejos multivitamínicos más utilizados para hacerlo incluyen cantidades suficientes; generalmente 150 mcg.

La actividad de la vitamina K puede estimarse a partir del tiempo de protrombina, reflejo de la actividad de la vía extrínseca de la coagulación, que involucra, entre otros, al factor II. Se estandariza mediante el *International Normalized Ratio* (INR), diseñado para la monitorización de pacientes bajo tratamiento con antagonistas de vitamina K (acenocumarol, warfarina). A pesar de su valor se debe mayormente a la actividad de la vitamina K, puede verse afectado bajo determinadas circunstancias, lo que implica que observarlo alterado no sea patognomónico de un déficit. Algunas de estas causas son las siguientes⁴:

- Enfermedad hepática. En muchas de sus formas desciende la producción de factores de coagulación, tanto de la vía extrínseca como de la intrínseca, lo que eleva el INR.
- Coagulación intravascular diseminada. Este estado de hipercoagulabilidad se refleja en un INR elevado por depleción de factores de coagulación.
- Deficiencia de factores de coagulación. La deficiencia, congénita o adquirida, de factores de coagulación (especialmente II y VII), puede elevar persistentemente el INR.
- Síndrome antifosfolípido. En este fenómeno existe en sangre un anticuerpo dirigido contra proteínas que ligan fosfolípidos, especialmente los de tipo cardiolipina^{5,6}. Este presenta actividad antiprotrombina, y genera un estado de hipercoagulabilidad que se acompaña de otras alteraciones de la hemostasia, traducándose en una elevación del INR.

Durante la validación de tratamientos en nuestro Servicio de Farmacia, se ha observado una prescripción abundante e irregular de vitamina K, lo que hace sospechar que se utiliza inadecuadamente. Los datos proporcionados por el servicio de *benchmarking* hospitalario de

IMS HealthTM corroboran esta percepción al afirmar que, en el periodo comprendido entre marzo de 2014 y febrero de 2015, el consumo de vitamina K en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz fue un 65% superior a la media de los hospitales nacionales de igual categoría (20.062 *versus* 12.466 ampollas de 10 mg). A pesar de su bajo precio (0,30€ netos por unidad), solo en costes de adquisición se estima que su sobreutilización habría supuesto al sistema sanitario un desembolso adicional anual de 2.359,41€ respecto al promedio.

OBJETIVOS

Nuestro objetivo es analizar los hábitos de prescripción de vitamina K en nuestro centro, determinando si se ajusta a la evidencia científica que soporta sus indicaciones aprobadas y usos *off-label*. Además, se valorará el papel del farmacéutico en la modificación de los hábitos de prescripción, mediante la realización de intervenciones prospectivas utilizando las herramientas de comunicación disponibles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Gracias a la trazabilidad que permiten los sistemas de dispensación de medicamentos en dosis unitaria disponibles en quince unidades de hospitalización, y los sistemas automatizados de dispensación implantados en el Servicio de Urgencias y la Unidad de Cuidados Intensivos, se han analizado en tiempo real todas las prescripciones de vitamina K iniciadas durante el mes de julio de 2015, llevándose a cabo un seguimiento de la misma hasta la suspensión del tratamiento o el alta del paciente.

La información se ha recogido en una base de datos relacional creada con Filemaker[®] (Figura 1). Cada paciente fue identificado con su número de historia, especificando edad y sexo como principales variables demográficas. De entre las variables clínicas recogidas (Tabla 1) destaca el número de dosis diarias definidas (DDD) consumidas por cada paciente, calculadas en la base de datos a partir de un *script* que utiliza las fechas de prescripción del medicamento y de cada modificación de posología. Se trata de un cálculo *teórico*, pues asume que el personal de enfermería administra la medicación siguiendo fielmente la prescripción.

Paralelamente, se ha realizado una revisión bibliográfica para fundamentar las indicaciones de uso detectadas, empleando fuentes secundarias como UpToDate[®] y artículos originales. Ello ha permitido establecer criterios para discernir entre uso adecuado y uso abusivo del fármaco. En base a estos, se han llevado a cabo intervenciones de forma retrospectiva en la Historia Electrónica, incluyendo notas informativas diseñadas específicamente para cada caso o tomadas de un texto predefinido, para ser vistas en próximas modificaciones de tratamiento. Se han valorado como *intervenciones aceptadas* aquellas que consiguen modificar la prescripción en la dirección señalada por el farmacéutico durante las primeras 72 horas tras realizarla; y como *rechazadas* a aquellas en las que esto no ocurre. Se consideran *no valorables* si el paciente es alta dentro del citado intervalo, o existen motivos para sospechar que no ha sido leída.

Finalizada la recogida de datos, para su explotación estadística han sido exportados desde la base de datos, a partir de archivos de texto de valores separados por comas (.csv), para su manejo en MicrosoftTM Excel[®] 2016 e IBMTM SPSS[®] 22.

Figura 1

Base de datos en la que se ha llevado a cabo el registro de pacientes de este trabajo. En esta vista parcial, portales de ingreso de datos de la posología (permite el cálculo del total de dosis diarias definidas recibidas durante el ingreso) y del INR

Vitamina K - Base de datos

Presentación: Proyecto K Ver como: Vista previa

REFERENCIA K001
NHC 544544
FECHA DE NACIMIENTO 01.01.2001 **EDAD** 14
SEXO MUJER
VALIDADOR Admin

SERVICIO Otro
PRESCRIPTOR MIR / Residente

POSOLÓGIA
 Domiciliario ☐ ☒
 desde el 18.06.2015 0:00 hasta el 19.06.2015 0:00 : 20 miligramos cada 8 horas, por vía intravenosa ☒
 desde el 19.06.2015 0:00 hasta el 20.06.2015 0:00 : 20 miligramos cada 8 horas, por vía oral ☒
 desde el 20.06.2015 0:00 hasta el 21.06.2015 0:00 : 10 miligramos cada 24 horas, por vía intramuscular ☒
 1 ampolla = 1 ml = 10 mg. Dejar el segundo campo en blanco si es dosis única

INR
 10.06.2015 0:00 : 1,25 ☒
 18.06.2015 0:00 : 3,85 ☒
 26.06.2015 0:00 : 5,33 ☒
 dd.mm.aa hh:mm (la de la fecha de validación del INR)

CONDICIONES QUE AFECTAN AL INR
 ajenas a VK y ACO
☐ Enfermedad hepática
☐ Déficit de factores de coagulación
☐ Fármacos inhibidores de factores de coagulación
☐ Coagulación intravascular difusa

DDD's consumidas: 10,5

Tabla 1
Variables registradas para cada sujeto del estudio

Variables demográficas
Número de referencia (asignación automática)
Fecha de nacimiento
Edad (cálculo automático)
Sexo
Variables clínicas
Rango del prescriptor (FEA/MIR)
Servicio al que pertenece
Posología (portal de datos, ver figura 1)
Total de DDDs consumidas (autocalculable a partir de los datos del portal Posología)
INR (portal de datos, ver figura 1)
Condiciones que afectan al INR (EH, déficit de FC, fármacos inhibidores de FC, CID)
Dieta (Absoluta/NP total/NP suplementada con NE/NE)
Presencia de sangrado (Sí/No)
Tratamiento anticoagulante oral (Sí/No)
Indicación más probable
Intervención (Sí/No; Aceptada/No valorable/Rechazada)
Bloc de notas

FEA: facultativo especialista de área; MIR: médico interno residente; DDD: dosis diarias definidas; INR: international normalized ratio; EH: enfermedad hepática; FC: factores de coagulación; CID: coagulación intravascular difusa; NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se ha detectado la prescripción de vitamina K en 66 pacientes, 47 de ellos varones (71,2%), con una edad media de 65,1±17,2 años. El servicio que más prescripciones aporta es Urgencias (16; 24,2%), seguido de Digestivo (11) y Cirugía General y Digestiva (8). Solo diez prescripciones (15,1%) las avala un hematólogo adjunto (8) o residente (dos); las restantes pertenecen a médicos especialistas de otras áreas.

Se detallan a continuación las indicaciones detectadas, mostrando el resultado de la búsqueda bibliográfica, el criterio de idoneidad de uso establecido y el grado de cumplimiento de este en nuestro centro.

I. Manejo de la hipoprotrombinemia por exceso de niveles de cumarinas

La vitamina K se empleó con este fin en diecinueve pacientes (28,7%), trece de ellos varones, con una media

de edad de $78,2 \pm 11,9$ años, más avanzada que en cualquiera de las demás indicaciones. Todos estaban en tratamiento crónico con acenocumarol. Más de la mitad de los usos (11) correspondieron al Servicio de Urgencias, seguido de Cardiología–Nefrología (4). En 8 casos el paciente había experimentado alguna forma de sangrado.

Es la principal indicación que figura en la ficha técnica⁷ de Konakion® (*hemorragias o peligro de hemorragias por hipoprotrombinemia grave debida a sobredosificación de anticoagulantes de tipo dicumarol empleados solos o en combinación*). Los dicumarínicos se utilizan en un amplio número de indicaciones, y su efecto se monitoriza atendiendo a la evolución del INR. Ocasionalmente, en pacientes anticoagulados, puede producirse un exceso de anticoagulación, representado por un INR muy superior al del rango terapéutico, que oscila entre 2,00 y 3,50.

Las causas que desembocan en esta circunstancia son variadas, tales como la interacción entre acenocumarol y otros medicamentos. Ciertas condiciones clínicas incrementan el riesgo de experimentarla, caso de la diarrea (riesgo relativo 1,2,8), seguida de la concomitancia con insuficiencia cardíaca (3,0), fiebre (2,9) o alteraciones de la función hepática (2,8). Al encontrar el anticoagulante menor oposición, este fenómeno es más común en pacientes con déficit de vitamina K (ingesta insuficiente, malabsorción, tratamiento antibiótico de larga duración...).⁸ En la muestra estudiada, estos factores de riesgo no parecen muy prevalentes: solo cinco presentan insuficiencia cardíaca, cuatro han tenido antibiótica reciente, y tres mostraban elevación de transaminasas en analíticas recientes. No se ha encontrado correlación entre el valor del INR máximo del episodio de descompensación y el número de factores de riesgo declarado para cada paciente (correlación de Pearson, $r=0,154$ con $p=0,542$). Tomado cada factor de riesgo por separado, tampoco se ha encontrado correlación con el grado de elevación del INR salvo en pacientes con insuficiencia cardíaca (t de Student para muestras relacionadas, $t=0,518$ con $p=0,028$), si bien el tamaño de muestra no permitiría obtener conclusiones consistentes.

Existen numerosos algoritmos de decisión sobre el manejo de esta indicación^{8,9} (Figura 2), que coinciden en que no hay necesidad de administrar dosis altas para maximizar el efecto. Con base en ellos, se determinó que el uso de 10 mg (0,5 DDD) de vitamina K en dosis única es-

taría justificado en el manejo del exceso de anticoagulación oral para cifras de INR superiores a 5,00 salvo en caso de sangrado, en los que se administra siempre. A pesar de que suele bastar con cantidades menores, se aceptan 10 mg por su excelente tolerancia y por la comodidad que supone para enfermería el uso de una ampolla completa. Por tanto, se considera inadecuado el uso de un número superior de ampollas, o bien el uso del medicamento en INR supratrapéuticos pero inferiores a 4,00 cuando no existe sangrado.

De las 19,25 DDD consumidas bajo esta indicación, 10,50 DDD (54,5%) habrían sido innecesarias. Se trata de la indicación que menor consumo genera en proporción al resto: la media es de 1,01 DDD por paciente, con un mínimo de 0,25 DDD y un máximo de 3 DDD. Esta es también la indicación con un manejo más ajustado al criterio prefijado. Así, salvo en algunos casos, donde la sobreutilización no preocupa ni clínica ni económicamente, el resto se adhiere a los algoritmos con resultados sólidos, demostrando la necesidad de pequeñas cantidades para revertir un INR cuando la causa es dependiente de un exceso de anticoagulación. El Servicio de Urgencias usó correctamente el fármaco en la mayoría de casos (91%). Por la naturaleza de la situación y por el propio circuito de trabajo del Servicio de Farmacia Hospitalaria, casi todos los casos fueron conocidos una vez cerrados, lo que, sumado a lo anterior, justifica que solo se haya realizado una intervención, que resultó exitosa.

II. Manejo de la hipoprotrombinemia por malabsorción, disminución de la síntesis de vitamina K o hepatopatía

Esta indicación se estableció como la más probable en dieciséis pacientes (24,2%), ocho varones, con una edad media de $63,2 \pm 12,3$ años. Más de la mitad (62,5%) fueron prescritos en el Servicio de Digestivo. La dieta más prevalente al momento de la prescripción es el de la nutrición enteral limitada (artificial, dietas restringidas...), con solo tres pacientes en dieta absoluta. Uno de ellos presentaba títulos positivos del anticuerpo anticardiolipina. A pesar de que esta indicación figura reflejada en ficha técnica⁷ de Konakion® (*hemorragias o peligro de hemorragias por hipoprotrombinemia grave debida a hipovitaminosis K causada por factores limitantes de la absorción o síntesis de vitamina K*), es la más discutida y con menor soporte científico disponible.

Figura 2
Algoritmo de tratamiento del INR supratrapéutico propuesto por el American College of Chest Physicians en 2008. Adaptado de (8)

	INR supratrapéutico en paciente anticoagulado			
Sangrado	Sí	No		
INR	(Cualquiera)	Terapéutico - 5	5- 9	>9
Opciones recomendadas	Suspender aco + 10 mg VK ± CPT o PFC	No modificar, o ↓ D aco, o aplazar aco	Aplazar aco ± 1 - 2,5 mg VK	Aplazar aco + 2,5 - 5 mg VK (repatir si precisa)
	Si se aplaza el aco, retomar una vez el INR vuelva al rango terapéutico			

VK: vitamina K; ACO: anticoagulantes orales; D: dosis. CPT: concentrado de complejo protrombínico; PFC: plasma fresco congelado.

La absorción de vitamina K depende de la función del aparato digestivo. Por un lado, al ser una vitamina liposoluble, necesita la presencia de sales biliares para lograrlo. Por ello, algunos fenómenos en los que la bilis no se produce o lo hace en escasa cantidad (fibrosis quística, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, atresia biliar...) pueden terminar causando un déficit¹. Además, cualquier inflamación del intestino que la dificulte (celiaquía, síndrome del intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal...) puede llevar a idéntica situación. Sea como fuere, y sin olvidar la existencia de reservas en hígado y tejido adiposo, parece justificada la necesidad de suplementación con vitamina K.

El problema surge a la hora de determinar cuál es la posología a seguir en estos casos, que de partida no figura en la ficha técnica actual. Apenas existe evidencia: solo para algunas patologías se menciona de pasada la idoneidad de administrar semanalmente vitamina K intramuscular¹⁰. La única sugerencia coherente se ha encontrado en la monografía del medicamento¹¹ en la aplicación iMedimecum FT®, que especifica el uso de 10-20 mg (0,5-1 DDD) cada 48-72 horas y según INR. Por todo ello, se considerará adecuado el uso, como máximo, de 0,5 DDD cada 72 horas, preferentemente por vía parenteral.

En cuanto a la hepatopatía, el uso de vitamina K es incluso cuestionado por la evidencia científica¹²⁻¹⁴. Entre las funciones del hepatocito se encuentra la síntesis de factores de coagulación que, una vez carboxilados utilizando vitamina K, son liberados a circulación para actuar en la cascada de coagulación. En múltiples enfermedades hepáticas es frecuente que la síntesis de los factores II, VII, IX y X se vea afectada, llevando a su déficit y, por tanto, a un INR algo elevado. Esta es la raíz de la internacionalmente extendida –y comentada–¹² tendencia a establecer pautas crónicas de vitamina K para reducir su valor. No sorprenden las dudas si se tiene en cuenta algo tan simple como que el fenómeno radica en la ausencia *per se* de los factores como consecuencia de una alteración de la función del hepatocito y no en un déficit funcional dependiente de la vitamina K. O lo que es lo mismo, no es que los factores de coagulación

no estén carboxilados; es que *no están*. Además, si bien la síntesis de factores de coagulación se reduce, también lo hace la las proteínas anticoagulantes C y S, también dependientes de la vitamina K^{13,14}.

Entre la escasa evidencia encontrada, dos artículos corroboran lo indicado anteriormente. El primero¹³ expone los resultados de un estudio prospectivo y controlado en el que se evalúa cómo evolucionan los niveles de factor VII y proteínas C y S en hepatopatas de diversa naturaleza (portadores del virus de la hepatitis B, enfermos de hepatitis crónica B o C, cirróticos y pacientes con hepatocarcinoma). La administración de una ampolla de vitamina K por vía intramuscular no produjo alteraciones de los parámetros medidos, entre ellos el INR. El segundo¹⁴ es una revisión de su uso en el sangrado gastrointestinal en pacientes con hepatopatía aguda o crónica, que concluye en que no puede aportarse evidencia sólida al respecto. De hecho, baraja la existencia de estudios con resultado negativo que no han sido publicados.

Asumiendo unos criterios semejantes a los utilizados en el primer artículo¹³, se ha realizado una aproximación para valorar la utilidad del uso de vitamina K en un paciente concreto, un varón de 52 años diagnosticado de cirrosis hepática criptogenética y pancreatitis aguda de repetición, al cual se administra el medicamento en posología variable durante sesenta días, durante los cuales el INR fluctúa entre valores fisiológicos y un máximo de 2,31. Se ha medido la diferencia entre el primer INR medido entre las primeras 24-48 horas tras el cambio de posología y su valor inmediatamente anterior al cambio, con la pretensión de buscar la relación entre este valor y el cambio de presión que supone la modificación de la prescripción (especificado como el incremento en el número de DDDs diarias). Sobre los resultados obtenidos (Tabla 2) no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre el cambio de presión y el cambio en el INR tanto en valor absoluto (p de Spearman=0,073 con $p>0,05$) como porcentual (p de Spearman=-0,256 con $p>0,05$). Todo lo expuesto parece apuntar a que el uso de vitamina K en pacientes con enfermedad hepática manifiesta resulta poco o nada útil, y de este modo se considerará a la hora de evaluar su aplicación en nuestra muestra.

Finalmente, sobre el uso prolongado de antibióticos cuyo espectro de acción abarca a la flora intestinal productora de menaquinona, tampoco se ha encontrado nada más específico que la pauta expuesta en la ficha¹¹ de iMedimecum FT®. Este efecto es importante en contadas ocasiones, siendo la más extrema el uso prolongado de cefalosporinas de segunda y tercera generación, que, además de afectar a la flora, bloquean la *vitamina K epóxido reductasa*^{1,2} impidiendo el reciclaje de fitomenadiona. Se aplicará el mismo criterio que en los casos de malabsorción, una vez se compruebe la existencia de un tratamiento antibiótico con agentes de amplio espectro durante al menos una semana.

En total, en el periodo de estudio se han empleado 117,5 DDD, de las cuáles 92,5 (78,7%) no se ajustarían a los criterios deducidos del análisis de la evidencia. Al ser prescripciones prolongadas, ha habido gran margen para la intervención farmacéutica, llevándose a cabo hasta nueve actuaciones, de las cuales solo dos fueron rechazadas. Ha sido la más complicada de evaluar, ya que en la mayoría de casos la magnitud de la enfermedad hepática es desconocida o no se especifica, sirviendo solo como base el INR para evaluar la función anticoagulante relacionada con la vitamina K.

Tabla 2
Incremento del INR que produce la modificación de la prescripción de vitamina K en un paciente de cirrosis criptogenética a lo largo de su ingreso

ΔDDD diarias	INR	INR%
+0,50	+0,09	+7,37
-0,25	+0,04	+2,90
-0,25	-0,02	-1,40
+0,25	+0,91	+65,00
+0,50	-0,32	-18,60
+0,50	-0,50	-26,18
-1,00	0,00	0,00
+0,50	+0,02	+1,10
+0,50	-0,15	-6,49

Δ: incremento.

III. Manejo de la hipoprotrombinemia perioperatoria

Se ha determinado esta indicación en veintidós pacientes (31,8%), quince varones, con una edad media de $57,3 \pm 19,6$ años. Los servicios quirúrgicos aportan doce prescripciones. El 71,4% iniciaban la prescripción en dieta absoluta, y solo siete estaban bajo tratamiento con acenocumarol.

Para analizar la evidencia de esta indicación, que no figura en ficha técnica, se han tomado como base dos trabajos^{15,16} centrados en el manejo perioperatorio de pacientes anticoagulados, así como lo recogido sobre el tema en UpToDate^{®17}. Coinciden en la necesidad de bajar el INR del rango terapéutico ante cirugías con elevado riesgo de sangrado (cirugía coronaria, biopsias renales, procedimientos de larga duración...). Aunque lo ideal sería alcanzar el rango fisiológico, se acepta que el procedimiento pueda llevarse a cabo si el INR es inferior a 1,40-1,50. En ninguna de las referencias se especifica que deba continuarse con la administración postquirúrgica de vitamina K; de hecho, en pacientes anticoagulados se recomienda reiniciar en cuanto sea posible el tratamiento con acenocumarol.

Para lograr el INR objetivo suele bastar con suspender el anticoagulante oral entre cuatro y cinco días antes. Si no se consigue, el día previo a la intervención puede administrarse una dosis baja de vitamina K (1-2 mg), que compatibilizaría el INR antes de 24 horas. De no ser así, si no puede posponerse la intervención se recomienda administrar plasma fresco congelado o bien complejo protrombínico (en nuestro centro Prothromplex[®], factor IX como complejo II-VII-IX-X) para aportar factores de coagulación. En la ficha técnica¹⁸ de este último sí que aparece esta indicación para INR terapéuticos, no especificando nada sobre su posible uso en INR infraterapéuticos pero supra fisiológicos (1,25-2,00).

Revisada la evidencia, por los motivos de comodidad y tolerabilidad comentados anteriormente, se considerará correcto el uso del contenido de una ampolla de vitamina K (10 mg), administrados en las 48 horas previas a la intervención, siempre que el INR anterior sea 1,40 o superior. Bajo estos criterios, de las 69 DDDs empleadas en hipoprotrombinemia perioperatoria, hasta 64,5 (93,5%) se habrían usado fuera de los límites de la evidencia. Parece existir una fuerte tendencia a disminuir al máximo el INR pre y postquirúrgicamente, a pesar de que parece demostrado que cuando este se encuentra por debajo del rango terapéutico el riesgo de sangrado es despreciable. De las cinco intervenciones realizadas por farmacia, cuatro han sido asumidas y una es no valorable por alta del paciente.

IV. Otras indicaciones

En diez pacientes se ha utilizado vitamina K con fines distintos a los especificados, hasta consumir 114,5 DDD, el 75% de ellas consumidas entre dos pacientes para los que se usan altas presiones de vitamina K durante semanas para manejar sin éxito un INR fuera de rango. En uno de ellos se probó un déficit de factores de coagulación, y en otro se estableció este diagnóstico como sospecha, estando actualmente en estudio. En otros cinco se emplearon para corregir INRs ligeramente elevados por el simple hecho de estarlo, y en dos por sangrado de origen independiente de vitamina K (se acepta el uso profiláctico de una ampolla). La última paciente presentaba coagulación

intravascular difusa, en la que el uso de vitamina K es en teoría contraproducente. En total, 103,5 DDD (90,4%) se habrían empleado innecesariamente. Se intervino en tres ocasiones, todas con éxito.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro centro y para este periodo, las prescripciones de vitamina K han generado un consumo de 320,25 DDD, de las cuales hasta 271 (84,6%) se situaron fuera de los límites de la evidencia clínica revisada. Este exceso supondría un gasto para el periodo en cuestión de 161,79€, considerando solo el coste de adquisición. Una extrapolación aproximada permite concluir en que, si el ajuste a la evidencia científica en lo que respecta al uso de vitamina K fuera estricto, podrían ahorrarse anualmente más de 1.941,44€ solo en los servicios incluidos en el estudio. Aunque no se trata de un gran impacto económico, la cifra no es despreciable para tratarse de un fármaco clásico, y es coherente con los datos aportados por IMS HealthTM.

Las intervenciones realizadas contribuyeron al uso racional del medicamento. Su consideración por parte de los prescriptores ha resultado masiva: de las dieciocho propuestas realizadas se han asumido quince. La participación del farmacéutico en la farmacoterapia beneficia no solo al sistema sanitario, si no también al paciente: le resulta menos traumático recibir el menor número de administraciones posible, y puede suponerle un ahorro económico ya que, en muchos casos, la prescripción de elevadas cantidades de vitamina K continúa a nivel domiciliario en la indicación de malabsorción y hepatopatía. Por todo ello, la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro centro, tras conocer los resultados de este trabajo, acordó necesaria la elaboración de un boletín informativo que se distribuirá tanto en Atención Primaria como en Especializada.

Es importante considerar algunas limitaciones del estudio. Existe escasa evidencia científica sobre el uso de vitamina K en casi todas las indicaciones, quizás debido al bajísimo precio del producto y a su perfil de seguridad favorable. Además, no siempre ha sido fácil extraer conclusiones, aparte de por lo citado, también por las dudas de juicio clínico, la coexistencia de varios de ellos, o las dudas sobre la rigidez con la que deben aplicarse los criterios. Por la necesidad de tomar decisiones rápidas, la falta de datos o de tiempo para cotejarlos, y por el desconocimiento de lo aquí expuesto, en la práctica clínica es difícil ajustarse de forma muy estricta a los estándares establecidos. Por ello, las cifras clínicas y económicas obtenidas, además de *virtuales*, supondrían un objetivo a perseguir, aunque difícilmente alcanzable. El estudio revela la utilidad de la intervención farmacéutica solo de forma cualitativa, siendo necesarias investigaciones específicas para valorarla cuantitativamente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pazirandeh S y Burns DL. Overview of vitamin K [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-K>.
2. Furie MD, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K and the synthesis and function of gamma carboxyglutamic acid. [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de

- 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-k-and-the-synthesis-and-function-of-gamma-carboxyglutamic-acid>.
3. Oliveira Fuster G y González Molero I. Nutrición parental: enfoque práctico para su prescripción y seguimiento. En: Oliveira Fuster, G (Ed.), Manual de nutrición clínica y dietética. 2º Edición. Madrid: Díaz de Santos; 2007:233-55.
4. Zehnder JL. Clinical use of coagulation tests. [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-anticoagulation-tests>.
5. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. JAMA. 2006;295(9):1050-7
6. Movva S, Carsons S, Belilos E. Antiphospholipid syndrome [Internet]. En: Medscape e-Medicine [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/333221-overview>.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Konakion® [Internet]. [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54938/FT_54938.pdf.
8. Hull RD y García DA. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54938/FT_54938.pdf.
9. Lexicomp. Vitamin K (phytonadione): drug information [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-k-phytonadione-drug-information>.
10. Baker RD, Coburn-Miller C, Baker SS. Cystic fibrosis: nutritional issues [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutritional-issues>.
11. Villa, LF (Coord). Monografía de Fitomenadiona. En: iMedimecum FT [aplicación para dispositivos móviles]. Disponible en plataformas digitales. [citado el 22 de Julio de 2016].
12. ResearchGate Forum. In patients with liver cell failure, why do some physicians use vitamin K to treat bleeding tendency? [Internet]. En: ResearchGate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: https://www.researchgate.net/post/In_patients_with_liver_cell_failure_why_do_some_physicians_use_vitamin_K_to_treat_bleeding_tendency.
13. Saja MF, Abdo AA, Sanai FM, Shaikh SA, Gader AG. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24:10-17.
14. Martí-Carvajal AJ, Solá I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver diseases (review). The Cochrane database of systematic reviews. 2015, Issue 6. Art. No.: CD004792.
15. Steib A, Barre J, Mertes M, Morel MH, Nathan N, Ozier Y, et al. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? J Thromb haemost. 2010; 8:499-503.
16. Woods K, Douketis JD, Kathirgamanathan K, Yi Q. Low-dose oral vitamin K to normalize the international normalized ratio prior to surgery in patients who require temporary interruption of warfarin. J Thromb Thrombolysis. 2007;24:93-7.
17. Lip GYH, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving anticoagulants [Internet]. En: UpToDate [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants>.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Prothromplex® [Internet]. [citado el 22 de Julio de 2016]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/27262/FT_27262.pdf.