

ADMINISTRACIÓN ORAL DE PREPARADO PARENTERAL DE VITAMINA K EN ANTICOAGULACIÓN EXCESIVA POR WARFARINA

YOLEIMA LOZADA¹, MARINELA FALCONE^{1,3}, RICARDO GRANERO^{1,2,4}

¹Asociación Cardiovascular Centro Occidental (ASCARDIO), Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, ²Red Americana de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Crónicas (AMNET), ³Grupo de Investigación en América y África Latinas (GRAAL-ASCARDIO), ⁴Ministerio del Poder Popular para La Salud, Programa de Salud Cardiovascular Estado Lara, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela

Resumen La warfarina es frecuentemente usada en la terapia anticoagulante actual, su acción debe ser monitorizada usando el tiempo de protrombina expresado como *International Normalized Ratio* (INR); cuando se excede el rango de seguridad se puede administrar vitamina K (Vit-K), preferentemente por vía oral. Dicha presentación no está disponible en Venezuela. Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, donde a 20 pacientes, edad 18-60 años, sin sangrado e INR inicial de 6 a 10 inclusive; les fue suspendida la warfarina e inmediatamente agrupados al azar a recibir dosis única de Vit-K (oral 1.25mg de Vit-K fraccionada de una presentación parenteral) o placebo. El punto final primario, INR < 3.5 a las 24 horas de administrar la dosis, se alcanzó en 70% de los pacientes en Vit-K y 20% en placebo. La reducción absoluta del riesgo y su intervalo de confianza de 95%: RAR (IC95%) = 50% (14.4 a 85.6) $p = 0.028$; NNT (IC95%) = 2(1.3 a 6.9); no se registraron eventos adversos, ni INR < 2 luego de 24 horas de tratamiento. Los resultados obtenidos son consistentes con estudios donde se administró Vit-K en preparación específica para vía oral. Así la Vit-K en presentación parenteral, administrada por vía oral, es más efectiva y segura que simplemente detener la administración de warfarina para revertir la excesiva anticoagulación, en donde no exista presentación específica oral de Vit-K o ésta sea muy costosa.

Palabras clave: vitamina K, warfarina, vía oral, ensayo clínico, anticoagulación

Abstract *Oral administration of intravenous preparation of Vitamin K for excessive anticoagulation due to warfarin.* Anticoagulation therapy with warfarin, a common clinical practice, needs to be monitored using protomine time expressed as the International Normalized Ratio (INR); when safety range is exceeded, Vitamin K (Vit-K) could be administered with preference orally. In Venezuela the specific oral preparation for Vit-K is not available. This is a double blinded, randomized, placebo controlled, clinical trial; 20 patients, age 18-60 year with initial INR $\geq 6, \leq 10$, were randomized to oral Vit-K 1.25mg (prepared from intravenous presentation) or placebo plus withholding warfarin. INR < 3.5 at 24 hours of treatment (the primary end point) was achieved by 70% among Vit-K, and 20% among placebo patients; given an absolute risk reduction (ARR), of 50% (CI95%: 14.4-85.6) $p = 0.028$, NNT 2 (CI95%: 1.3 - 6.9). No adverse events were recorded including INR < 2 at 24 hours of treatment administration. Our results are consistent with studies where specific oral presentation of Vit-K was used. The results indicate that oral administration of Vit-K, prepared from an intravenous Vit-K preparation, is safe and more effective to revert excessive anticoagulation than simply withholding warfarin, in places where specific preparation of oral Vit-K is not available or too expensive.

Key words: vitamin K, warfarin, oral administration, clinical trial, anticoagulation

La terapia anticoagulante prolongada en pacientes que cursan con enfermedades como la fibrilación auricular y el tromboembolismo venoso, entre otros, es una práctica clínica común. La warfarina es un anticoagulante oral para uso crónico ampliamente utilizado en Venezuela¹. Múltiples factores fisiológicos, patológicos, dietas y

medicamentos pueden alterar la respuesta terapéutica deseada. Los efectos de la warfarina pueden disminuir por dietas ricas en vegetales verdes y en suplementos nutricionales ricos en vitamina K²; y pueden verse incrementados en casos de enfermedades hepáticas, estados hipermetabólicos, síndromes de mala absorción intestinal, insuficiencia cardíaca congestiva, estados de desnutrición crónica o durante el uso de antibióticos de amplio espectro³, por lo que se torna imperativa la vigilancia estrecha de los pacientes que reciben este medicamento. El monitoreo adecuado de pacientes bajo tratamiento

Recibido: 15-VI-2011

Aceptado: 6-II-2012

Dirección postal: Dra. Marinela Falcone, ASCARDIO, Apartado de Correos 495, Barquisimeto, Venezuela
Fax: (58-251) 2518398 e-mail: marinelafalcone@hotmail.com

con warfarina se realiza por el tiempo de protrombina, expresado como *International Normalized Ratio* (INR), que debe mantenerse entre 2 y 3, considerado como la expresión de anticoagulación óptima para la mayoría de las indicaciones clínicas^{2, 4}.

Cuando se excede el rango de seguridad en la terapia anticoagulante, el clínico dispone de vitamina K (Vit-K) como recurso terapéutico. La Vit-K (fitomenadiona) puede administrarse por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutánea (SC) y oral. La vía IV permite revertir los efectos de la warfarina de forma más expedita⁴, y es la vía de elección en casos de hemorragias potencialmente letales; sin embargo, puede presentarse una reacción anafiláctica seria como efecto adverso no dependiente de la dosis usada⁵. La respuesta a la Vit-K por vía SC puede ser tardía e inconsistente en magnitud⁶, mientras que la vía IM conlleva riesgo elevado de formación de hematomas. La Vit-K por vía oral es efectiva y tiene pocos efectos adversos, además de ser más conveniente que las otras rutas de administración⁷. En la práctica clínica rutinaria nos encontramos con la necesidad de tratar intoxicaciones por warfarina; en Venezuela, y en muchos otros países, no se dispone de una formulación galénica de Vit-K específica para administración oral; no obstante, un estudio tipo serie de casos, evidencia Grado B Nivel 4, observó que 8 de cada 10 pacientes con INR inicial > 6 evolucionaron a INR entre 1.5 y 3.5, al día siguiente de la administración de una dosis oral de Vit-K preparada a partir de una presentación comercial parenteral⁸. De acuerdo con nuestro conocimiento no se dispone de evidencia Grado A, es decir ensayo clínico, que explore la eficacia, seguridad y efectos adversos del uso de la Vit-K en presentación galénica parenteral, administrada por vía oral, para revertir la excesiva anticoagulación por warfarina en pacientes asintomáticos con INR de 6 a 10. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de la administración de Vit-K parenteral por vía oral en pacientes asintomáticos con INR de 6 a 10 inclusive.

Materiales y métodos

Se diseñó un ensayo clínico de asignación aleatoria, doble ciego, de dos grupos independientes (Vitamina K y placebo); que se desarrolló en la Consulta de Anticoagulación de la Asociación Cardiovascular Centro Occidental (ASCARDIO) Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela. El protocolo del estudio contó con la aprobación del Comité de Ética y del Consejo de Investigación de ASCARDIO; los criterios de inclusión fueron: a) pacientes entre 18 y 60 años de edad, b) en terapia anticoagulante oral con warfarina, c) INR ≥ 6 y ≤ 10 en una muestra de sangre tomada en la consulta de inclusión (INR-1), d) sin signos de sangrado. Los criterios de exclusión fueron: a) imposibilidad para obtener el consentimiento informado escrito, b) presentar alteraciones de la esfera intelectual que obstaculizara la comprensión del objetivo del estudio o la adherencia al protocolo, c) presentar historia de alergia a la Vit-K.

En la consulta inicial se determinó el INR-1, para lo cual se tomó una muestra de sangre venosa en un tubo con citrato de sodio al 3.8% con una proporción de sangre y anticoagulante de 9:1. Dentro de los 60 minutos siguientes a la extracción se determinó el tiempo de protrombina (TP) con un equipo analizador automático marca *Sysmex*® modelo CA Serie 500, usando el reactivo comercial marca *Dade Innovin*® preparado a partir de tromboplastina recombinante humana purificada, con índice de sensibilidad internacional (ISI) igual a 1. El INR se calculó de acuerdo a la fórmula¹ $INR = (TP \text{ paciente} / TP \text{ control})^{ISI}$. Aquellos pacientes cuyo INR-1 fue ≥ 6 y ≤ 10 fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo o al grupo Vit-K. La asignación a los grupos solo era conocida por un investigador ajeno al proceso de laboratorio o atención clínica, el orden aleatorio se mantuvo en sobre sellado hasta el análisis de los datos. En la misma consulta inicial, los pacientes del grupo Vit-K recibieron una única dosis de 1.25 mg de Vit-K oral preparada inmediatamente antes de ser administrada, diluyendo una ampolla de Vit-K (1 ml = 10 mg) en 9 ml de agua potable para lograr una concentración final de 1 mg/ml. Las alícuotas de 1.25 mg de Vit-K se colocaron en frascos ámbar para protegerlas de la degradación inducida por la luz. Los pacientes del grupo placebo recibieron el mismo esquema de administración pero con un producto inerte, visualmente idéntico a la Vit-K. Ambos grupos recibieron la misma atención clínica, incluyendo la suspensión de la warfarina durante el período del estudio. Los pacientes retornaron al día siguiente para su consulta pos-tratamiento, en la cual se los interrogaba sobre potenciales efectos adversos y se realizaba el proceso antes descrito para determinar el INR intra-consulta final (INR-2). Debido a la ausencia de evidencia Grado A sobre el efecto de la Vit-K en presentación galénica parenteral, administrada por vía oral, para calcular el tamaño muestral se decidió utilizar resultados de ensayos clínicos donde se administró Vit-K en presentación específica para vía oral. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en datos de un meta-análisis, donde 80% de los pacientes que tomaron Vit-K oral experimentaron reducción de INR a valores por debajo de 4, mientras que esto ocurrió solo en 20% de los que recibieron placebo, lo que significa una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 60%; por lo tanto, para disponer de un poder estadístico de 80%, con un nivel de significancia de 95%, de pesquisar 60% de RAR, luego de administrar Vit-K versus placebo, se calculó el n en 20 sujetos en total (10 en cada grupo). El punto final primario de este estudio fue la tasa (%) de éxito terapéutico, definida como INR-2 < 3.5; y un punto final secundario definido como el compuesto de tasa (%) pacientes con INR-2 < 3.5 o INR-2 dentro del rango de seguridad (de 3.51-5.99). El punto final de seguridad fue la tasa (%) de eventos adversos durante las primeras 24 horas después de recibir Vit-K oral o placebo. Se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) de presentar el punto final y valor de p de una cola con el test exacto de Fisher; se determinó el número de pacientes a tratar (NNT) con su respectivo IC95%; de igual forma se calculó la tasa de eventos adversos y el número necesario para producir un evento adverso (NNH) junto con su IC95%. Para el análisis de los resultados se siguió el modelo de "intención a tratar"; es decir, todos los sujetos se mantuvieron en el grupo de asignación original y se utilizó el programa estadístico *EPI-DAT* versión 4.0.

Resultados

En el período de reclutamiento, 03-01-2010 a 01-09-2010, se identificaron 21 pacientes que cumplieron los criterios

TABLA 1.— Datos demográficos y tasas de respuesta a la vitamina K

| | Vitamina K | Placebo |
|--|-------------|-----------|
| Número de pacientes admitidos | 10 | 10 |
| Edad (media ± DE) | 47 ± 10 | 52 ± 12 |
| Sexo masculino (%) | 30 | 60 |
| INR-1 (media ± DE) | 7.2 (± 0.8) | 7 (± 1.0) |
| Pacientes con INR-2 ≥ 6; n (%) | 2 (20%) | 7 (70%) |
| Pacientes con INR-2 > 3.5 y < 6; n (%) | 2 (20%) | 2 (20%) |
| Pacientes con INR-2 ≤ 3.5 ^a ; n (%) | 6 (60%) | 1 (10%) |

International Normalized Ratio (INR). INR-1 realizado antes de administración de la Vitamina K. INR-2 realizado 24 horas después de la administración de Vit-K. Tasa en %. ^aÉxito terapéutico. DE: desvío estándar.

TABLA 2.— Distribución de pacientes de acuerdo a INR realizado 24 horas después de administración de vitamina K, según puntos finales primarios y secundarios

| | Punto final primario | | | Punto final secundario | | |
|-------------|--------------------------------|------------------------|-------|--------------------------------|----------------------|-------|
| | INR ≥ 3.5 | INR < 3.5 ^a | Total | INR ≥ 6 | INR < 6 ^a | Total |
| Vitamina K | 4 | 6 | 10 | 2 | 8 | 10 |
| Placebo | 9 | 1 | 10 | 7 | 3 | 10 |
| Total | 13 | 7 | 20 | 9 | 11 | 20 |
| RAR (IC95%) | 50% (14.4 a 85.6) $\rho=0.028$ | | | 50% (12.3 a 87.7) $\rho=0.034$ | | |
| NNT (IC95%) | 2 (1.3 a 6.9) | | | 2 (1.1 a 8.1) | | |

International Normalized Ratio (INR). Reducción absoluta del riesgo (RAR). Intervalo de confianza del 95% (IC95%). Número de pacientes a tratar (NNT). ^aÉxito terapéutico

de inclusión, 20 pacientes pasaron a la etapa de asignación a tratamiento y uno no fue admitido por no firmar el consentimiento informado. Todos los pacientes incluidos completaron el protocolo. En la Tabla 1 se muestra que ambos grupos eran comparables en cuanto a edad; aunque hubo más hombres en el grupo placebo, la diferencia no alcanzó significación estadística. La Tabla 2 indica los resultados respecto al punto final primario, encontrándose que los pacientes en el grupo Vit-K experimentaron reducción de 50% en su riesgo absoluto de presentar INR > 3.5 en la segunda visita: RAR (IC95%) = 50% (14.4 a 85.6) $\rho = 0.028$. Asimismo, el NNT encontrado fue 2, NNT (IC95%) = 2(1.3 a 6.9); indicando que en pacientes bajo tratamiento con warfarina e INR ≥ 6 y ≤ 10, es necesario tratar dos pacientes con dosis única de 1.25 mg de Vit-K oral, en vez de placebo, para lograr que, en 24 horas, uno presente INR < 3.5. Considerando los resultados respecto al punto final secundario, se encontró que los pacientes en el grupo Vit-K experimentaron reducción de 50% en su riesgo absoluto de INR < 6 en la segunda visita: RAR (IC95%) = 50% (12.3 a 87.7) $\rho = 0.034$; encontrándose un NNT igual a 2, NNT = 2(1.1 a 8.1), por lo

que podemos afirmar que en pacientes bajo tratamiento con warfarina e INR ≥ 6 y ≤ 10 es necesario tratar dos pacientes con una dosis única de 1.25 mg de Vit-K oral, en vez de placebo, para lograr que en 24 horas un paciente presente INR < 6. Finalmente, en el período estudiado no se registraron eventos adversos en ningún paciente, independientemente del grupo, incluyendo INR < 2 en su segunda visita.

Discusión

Nuestros resultados son consistentes con los descritos en la literatura provenientes de ensayos clínicos donde se administró Vit-K en preparación específica para vía oral, tanto en su magnitud (RAR) como en su precisión (IC95%)⁷. No se observaron eventos adversos, incluyendo eventos tromboembólicos en ninguno de los grupos (Vit-K o placebo). Tampoco observamos INR < 2 veinticuatro horas después de la administración oral de Vit-K. Nuestros resultados nos permiten concluir que la administración por vía oral de Vit-K de presentación parenteral, en pacientes

con INR entre 6 y 10, es efectiva y segura para revertir la excesiva anticoagulación por warfarina en nuestro medio, donde no existe una presentación oral de la Vit-K.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de esta investigación.

Bibliografía

1. Falcone M, Finizola V. Consulta especializada de anticoagulación del Centro Cardiovascular Regional Ascardio. Barquisimeto - Venezuela. *Avances Cardiol* 2009; 29: 336-41.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palar-eti G. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
3. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1929-32.
4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008; 133: 257S-298S.
5. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 43-55.
6. Raj G, Kumar R, McKinney WP. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2721-4.
7. DeZee K, Shimeall W, Douglas K, Shumway N, O'Malley. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K). A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 391-7.
8. Falcone M., Finizola V. Vitamina K oral en intoxicación warfarínica, reporte de 85 casos. *Avances Cardiol* 2009; 29: 29s.
9. Lozano J, Dennis R. Medidas de frecuencia, de asociación y de impacto. En: Ruiz A, Morillo L. (eds). Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada. Editorial Médica Panamericana, 2004, p 181-94.

AGRADECIMIENTO

La Fundación Revista Medicina agradece a la Fundación PROMIR (Progreso de la Medicina Interna Rosario), la donación recibida luego de su disolución.

La Fundación PROMIR fue constituida en 1992 por un grupo de médicos internistas de Rosario (Santa Fe) y se dedicó a patrocinar actividades científicas, educativas y culturales dirigidas tanto a profesionales de la medicina como a la comunidad.

La donación de la Fundación PROMIR será destinada a cumplir con el principal objetivo de la Fundación Revista Medicina, la publicación de nuestra revista *Medicina (Buenos Aires)*.