

# Estudio de reacciones cutáneas inducidas por la vitamina k

## STUDY OF INDUCED SKIN REACTIONS BY VITAMIN K

Carmen M. Martínez, Paloma M. Nogueras, Ignacio Valenzuela, Eliseo García, Jesús Tercedor

*Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Virgen del las Nieves. Granada*

### Resumen

La patología iatrogénica constituye en el momento actual una de las facetas más importantes de la dermatología. La vitamina K es un principio activo que se ha asociado a múltiples cuadros cutáneos adversos, que aunque son excepcionales, se han registrado repetidamente en la literatura. Adoptan un aspecto clínico, una morfología patológica y un curso pronóstico característico. En el presente artículo se realiza una revisión informatizada y manual desde los primeros casos documentados en el año 1972 hasta el 2011. Se han descrito cuadros típicamente anafilactoides y reacciones cutáneas retardadas, del tipo eczema y placas de esclerosis cutánea. La patogenia es controvertida, parece que el mecanismo más implicado es de tipo inmunológico, aunque presenta alguna peculiaridad. Recientemente el uso de vitamina K por vía tópica en productos cosméticos ha favorecido la aparición de nuevas reacciones cutáneas adversas y probablemente en un futuro aumentaran por la mayor exposición a este producto.

Palabras clave: vitamina K, efectos cutáneos adversos, dermatitis de contacto, esclerosis cutánea.

### Abstract

Iatrogenic pathology is one of the most important aspects of dermatology in these days. Vitamin K has been associated with adverse skin in multiple forms. These reactions are rare, but they occur repeatedly in the literature. They show a clinical aspect, a pathological morphology and characteristic prognosis course. In this article a computerized and manual revision is made since the first cases documented in 1972 until 2011. Anaphylactoid reactions, eczematous dermatitis and sclerosis plaques have been described. The pathogenesis is controversial. The mechanism involved seems to be immunological, although it has some peculiarities. Recently, the use of topical vitamin K in cosmetic products has encouraged the appearance of new adverse skin reactions which probably increase in the future by greater exposure to this product.

Keywords: vitamin K, adverse skin reactions, contact dermatitis, skin sclerosis.

## 1. Introducción

La vitamina K es una sustancia liposoluble, conocida también como vitamina de la coagulación. Es esencial en la biosíntesis hepática de ciertos factores de coagulación: II (protombina), VII (proconvertina), IX (factor Christmas) y X (factor Stuart). Su déficit produce una hipoprotobinemia en la que el tiempo de coagulación se prolonga, favoreciendo el riesgo de hemorragia espontánea. Esto puede ocurrir en situaciones como: malabsorción intestinal (enfermedades hepáticas y colestasis), administración prolongada de antibióticos, malnutrición

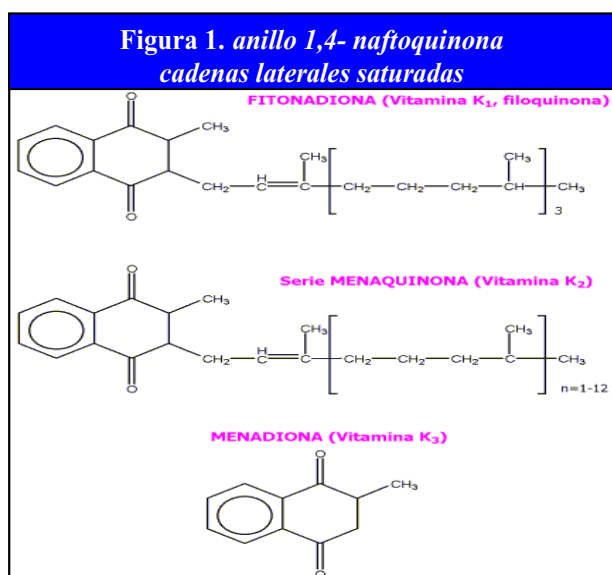
severa, ingesta de anticoagulantes dicumarínicos, coagulopatías por consumo y en recién nacidos por alteración de la síntesis intestinal. Así mismo, el exceso de esta vitamina puede llegar a producir toxicidad hepática por depósito (1).

La vitamina K se encuentra en forma de fitomenadiona (vitamina K<sub>1</sub>) en los vegetales frescos, fruta, yema del huevo, aceites vegetales y grasa del hígado de cerdo. Existe una pequeña pérdida de vitamina K de los alimentos durante el cocinado. La vitamina K<sub>2</sub> (menaquinona) se sintetiza en el intestino por acción de las bacterias normales o saprofitas.

En los adultos, los requerimientos de vitamina K se obtienen adecuadamente de la dieta, conjuntamente con aquella que se forma por acción de las bacterias del intestino (2).

Existen varios derivados de la vitamina K (tabla 1). Están disponibles comercialmente en sus formas natural y sintética. Se emplea habitualmente en la profilaxis de las enfermedades hemorrágicas, especialmente en hepatópatas y recién nacidos y como antídoto en la sobredosificación de anticoagulantes dicumarínicos. La porción eficaz de las vitaminas K es el anillo 1,4-naftoquinona y las cadenas laterales saturadas son las que determinan las diferencias entre los análogos (fig. 1). La más usada es la vitamina K<sub>1</sub> ó Fitomenadiona por tener efecto más rápido, potente y prolongado en comparación con las formas sintéticas.

NATURALES	Vitamina K <sub>1</sub>	Fitomenadiona, filoquinona, menadiol sodio difosfato o 2-metil-3-fitilo-1,4-naftoquinona	Insoluble en agua Soluble alcohol, benceno, cloroformo, éter, aceites vegetales y carbón disulfuro
	Vitamina K <sub>2</sub>	Menakinona, 2-metil-3 todo trans poliprenil-1,4-naftoquinona	Soluble en agua Insoluble en alcohol
SINTÉTICAS	Vitamina K <sub>3</sub> sodio bisulfuro	Menadiona o menaftona sodio bisulfuro	Soluble en agua, alcohol, benceno, cloroformo y éter
	Vitamina K <sub>3</sub>	Menaftona, menadiona, 2-metil-1,4-naftoquinona	Insoluble en agua Soluble en alcohol, benceno, cloroformo, éter y aceites vegetales
	Vitamina K <sub>4</sub>	Menadiol, 2-metil-1,4-nafto-hidroquinona	Derivado soluble de la menaftona, igual solubilidad
	Vitamina K <sub>5</sub>	2-metil-1, hidroxí-4-aminonaftaleno	Igual solubilidad que la vitamina K <sub>3</sub>
	Vitamina K <sub>6</sub>	2-metil.1,4-diaminonaftaleno	Igual solubilidad que la vitamina K <sub>3</sub>



La administración puede ser oral ó parenteral. La vía intravenosa es la de más rápida acción pero también la más peligrosa, así se reserva para las urgencias vitales. La vía intramuscular y subcutánea es preferible a la terapéutica oral por reducir más el tiempo de coagulación. Actualmente la vitamina K forma parte de muchos productos cosméticos por lo que contamos con una nueva forma de administración, la tópica, no exenta de riesgos.

Las reacciones adversas asociadas a la vitamina K son principalmente de dos tipos: reacciones agudas de anafilaxia y reacciones tardías de tipo cutáneo (3-5). Las alteraciones cutáneas se han descrito tras administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y por la manipulación de productos que contienen derivados de la vitamina K. Incluyen placas eczematosas localizadas, pseudoesclerodermia en el lugar de la inyección, dermatitis de contacto y otras muy infrecuentes como erupciones máculo-papulosas generalizadas o mucinosis folicular (tabla 2). Se han descrito reacciones más raras en pacientes pediátricos, como hiperbilirrubinemia ó anemia hemolítica aguda favorecida por un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (1, 6).

Tabla 2. Reacciones cutáneas adversas a los derivados de la vitamina K

En el lugar de la inyección	Derivado de la vitamina K
Placas eczematosas	K <sub>1</sub> , K <sub>2</sub>
Pseudoesclerodermia	K <sub>1</sub>
Mucinosis folicular	NE
<b>En otra localización</b>	
Dermatitis de contacto	K <sub>3</sub> , K <sub>4</sub>
Exantema maculopapuloso	K <sub>1</sub>
Urticaria	NE
Eczema	K <sub>1</sub>

NE: no especificado

## 2. Epidemiología

Las reacciones cutáneas adversas que se han asociado al empleo de la vitamina K pueden aparecer a cualquier edad, no existiendo diferencias en cuanto a sexo. Sin embargo, el uso de este principio activo como profilaxis de enfermedades hemorrágicas en grupos bien definidos de pacientes con hipoprotrombinemia, los convierte en grupos de riesgo. Principalmente se describen en pacientes hepatópatas y con menor frecuencia en recién nacidos. La dermatitis de contacto por productos cosméticos que incluyen vitamina

de mujeres adultas.

### 3 . M e c a n i s m o s fisiopatogénicos

Desde el punto de vista patogénico podemos diferenciar dos grandes grupos de reacciones asociadas al uso de vitamina K. Por un lado, las reacciones de anafilaxia producidas por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata mediada por Ig E. Por otro lado, las reacciones cutáneas, cuyo mecanismo más implicado es el de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, aunque no sería exclusivo.

De las hipótesis patogénicas propuestas para las reacciones cutáneas eczematosas (excipiente oleoso, dosis administradas y alteración de la respuesta inmune), ninguna ha sido aceptada claramente (7-10). En la actualidad, se considera que son inducidas por los derivados de la vitamina K por sí solos, con independencia de las características de solubilidad del excipiente. Sería pues, una reacción de hipersensibilidad tipo IV frente a los componentes de la vitamina K. Los hallazgos clínicos, histológicos, el intervalo de sensibilización y reactivación y la positividad para las pruebas de inmunología frente a la vitamina K, siendo negativas para el vehículo, apoyarían esta hipótesis (7, 11-18). Sin embargo, observamos en ocasiones la carencia de una fase de sensibilización típica y la anormal lenta regresión de las lesiones, y esto podría explicarse por un efecto antigénico peculiar de la molécula de fitomenadiona, posiblemente relacionada con la mitad "fitilo" (19).

Cuando empleamos las pruebas de provocación intradérmicas con fitonadiona pura son positivas en todos los casos publicados, apoyando el mecanismo patogénico de hipersensibilidad tipo IV o retardada (7-27). Las pruebas epicutáneas con vitamina K<sub>1</sub> pura ofrecen resultados contradictorios, aunque son positivas en la mayoría de los casos (17, 18, 20, 21). La ausencia de efectos cutáneos adversos de la vitamina K<sub>1</sub> administrada por vía oral apoya la teoría de que la administración oral de la fitomenadiona promueve la tolerancia en lugar de inducir o agravar la dermatitis (20). No es frecuente, pero también se han descrito reacciones cruzadas, demostradas por pruebas epicutáneas, entre los distintos tipos de vitamina K (17, 18).

Las reacciones esclerodermiformes (27-42) se han descrito sólo tras la administración de vitamina K<sub>1</sub> en excipiente oleoso por lo que se consideró que éste podía estar implicado en la patogenia. Sin embargo, los resultados de las pruebas intradérmicas con los componentes del excipiente son algo confusos. En estos pacientes la intradermorreacción a la fitonadiona, al igual que en las lesiones eczematosas, es positiva. Se ha constatado que la frecuencia de positividad e intensidad de respuesta a las pruebas intradérmicas en sujetos sintomáticos es más alta que en sujetos sanos o en pacientes hepatópatas sin reacción cutánea a la vitamina K<sub>1</sub> (38). Así pues, aunque se ha relacionado con las dosis y excipientes, parece que el mecanismo más implicado es de nuevo una reacción de hipersensibilidad tardía que se pone de manifiesto con las pruebas de inmunología realizadas a los pacientes.

## 4. Cuadros clínicos

### REACCIONES DE ANAFILAXIA

Se producen por una reacción de hipersensibilidad inmediata, mediada por Ig E. Se manifiestan de diversas formas, desde enrojecimiento facial transitorio, sudoración, broncoespasmo, cianosis y taquicardia, hasta colapso vascular periférico, shock, parada cardíaca e incluso muerte (42). Se han asociado más frecuentemente a la vía intravenosa, aunque también se han descrito tras la administración subcutánea e intramuscular (43-48). Tradicionalmente, se ha atribuido la anafilaxia al vehículo de solubilización, el cremofor polietoxilado, aceite de ricino o "castor oil". Hoy ya no se usa este excipiente como solubilizante. Sin embargo, Havel y cols. presentan un estudio comparativo de la eficacia y tolerancia del preparado convencional de vitamina K<sub>1</sub> en castor oil polioxiethylado con otro que contiene una mezcla de micelas como solubilizante y se observa también la aparición de una reacción anafiláctica en un caso con el preparado de micelas (49). Por todo ello, se aconseja reservar esta vía de administración para las urgencias vitales, con infusión lenta y vigilada.

Los autores Riegert-Johnson y Volchek publican en 2002 una revisión retrospectiva de los últimos cinco años donde analizan la incidencia de las reacciones de anafilaxia tras la administración intravenosa de

fitomenadiona y concluyen que la incidencia es de 3 por cada 10.000 dosis, con un intervalo de confianza del 95% (intervalos 0,04 a 11 por 10.000 dosis). Siendo este resultado comparable ó discretamente inferior a la incidencia de otros fármacos capaces de producir anafilaxia y por lo tanto los autores no recomiendan el pretratamiento de rutina con corticoides o antihistamínicos antes de la administración de fitonadiona (50).

#### REACCIÓN ECZEMATOSA

Constituye la reacción cutánea adversa más frecuente. El prototipo de pacientes que desarrollan estas lesiones son hepatópatas de origen etílico que han recibido vitamina K intramuscular, pero también se han descrito en otras enfermedades y por vía subcutánea e intravenosa. También se han observado, aunque en menor proporción, en recién nacidos tras la administración de vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica (39) y dos casos infantiles que precisaron tratamiento con vitamina K intramuscular por déficit del factor X de la coagulación y por enfermedad crónica hepática (9, 20).

Se manifiesta en forma de placas eritematosas, algo induradas, con aumento de la temperatura local, localizadas en el punto de inoculación del producto y que suelen extenderse centrifugamente, sin regresión central (7-9, 12-17, 20-22, 27). En ocasiones muestran un patrón anular o en escarapela y pueden tener un componente purpúrico y vesiculoso. Cursan con prurito localizado intenso. El tiempo de aparición es de unos 13 días de media, pero puede oscilar entre horas y meses. La dosis requerida también es variable, desde los 10 mg hasta 410 mg, por tanto, no parece ser dosis dependiente.

El estudio histopatológico pone de manifiesto la presencia de espongiosis focal, exocitosis, infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear, de disposición perivascular con algún eosinófilo y edema en dermis papilar (7, 12, 14, 23-26).

Como hemos comentado, el mecanismo patogénico más implicado es el de hipersensibilidad retardada y apoyan esta teoría el resultado positivo de la intradermorreacción con fitonadiona pura en todos los casos documentados.

No es frecuente, pero también se han descrito reacciones cruzadas, demostradas por prueba epicutánea, entre los distintos tipos de vitamina K. Wong D.A y cols. (17) describieron un caso de reacción cutánea alérgica inducida por la inyección intramuscular de vitamina K<sub>1</sub>, en una mujer de 40 años de edad. Las lesiones se iniciaron en forma de eczema severo localizado cinco días después de la administración de Konakion Cremophor-EL en cuatro puntos de su muslo. Tanto la prueba intradérmica como la epicutánea revelaron positividad, demostrándose hipersensibilidad retardada frente a Konakion Cremophor-EL, Konakion Mixed Micelles y vitamina K<sub>1</sub>, pero no frente al vehículo Cremophor-EL. La paciente también mostró positividad frente a la vitamina K<sub>3</sub> sodio bisulfuro en las pruebas epicutáneas. Somer S. y cols. (18) observaron positividad en las epicutáneas para la vitamina K<sub>1</sub> y K<sub>4</sub> en una mujer de 27 años que desarrolló una reacción eczematosa recurrente en el muslo, en la región correspondiente a la inyección intramuscular de vitamina K<sub>1</sub>. Así, la positividad frente a la vitamina K<sub>4</sub> sugiere de nuevo que la reacción positiva depende del anillo 1,4-naftoquinona. La forma de vitamina K<sub>1</sub> soluble en lípidos es responsable de más reacciones cutáneas que los análogos solubles en agua y parece estar relacionado con una mejor absorción y tolerancia del producto hidrosoluble, en comparación con los preparados liposolubles. Bullen y cols. (9) presentan una serie de seis pacientes con enfermedad hepática crónica y reacciones cutáneas en el punto de inyección a la fitonadiona soluble en aceite, no observando tales reacciones con el menadiol (vitamina K soluble en agua). No obstante, también se han descrito tales reacciones con productos hidrosolubles con intradermorreacción y epicutáneas positivas (8, 10, 18). Tal es el caso anterior, donde la paciente mostró epicutáneas positivas frente a la vitamina K<sub>4</sub> (menadiona fosfato) soluble en agua al 1%, vitamina K<sub>1</sub> liposoluble 2mg/ml (Konakion, Roche) y vitamina K<sub>1</sub> liposoluble 10mg/ml sin castor oil polietoxilado (Konakion MM).

Gran parte de los casos publicados acontecen en pacientes con enfermedad hepática que reciben tratamiento profiláctico con vitamina K<sub>1</sub> (8, 9, 24, 26, 27), pero no necesariamente es siempre así. Finkelstein H. y cols. (7) presentan seis pacientes que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad cutánea persistente en los puntos de inoculación de la



vitamina K<sub>1</sub>. Estos casos fueron los primeros en ser descritos asociados a cirrosis biliar primaria, leucemia mieloide crónica, amiloidosis y preeclampsia. Posteriormente, Lemlich y cols. (25) publican otra serie de cuatro pacientes que no asociaban enfermedad hepática conocida y uno de ellos sufría una policitemia vera y un Sd. de Budd-Chiari. Todas las reacciones tenían una base inmune restringida a la vitamina K<sub>1</sub> soluble en aceite. La resolución, en la mayoría de los casos, es espontánea a las 2-4 semanas de su inicio. En ocasiones, pueden persistir meses, incluso evolucionar al estado esclerodermiforme. Existen otros fármacos, bien conocidos, capaces de inducir placas eczematosas en el lugar de la inyección y que se exponen en la tabla 3.

**Tabla 3. Causas de reacciones eczematosas en el lugar de inyección**

Derivados de la vitamina K
Penicilinas
Albúmina
Gammaglobulinas
Asparaginasa
Timerosal
Procaína
Alergenos hiposensibilizantes

### REACCIÓN ESCLERODERMIFORME

Fue descrita por primera vez por Texier y cols. en 1972, en pacientes con cirrosis hepática que recibieron vitamina K intramuscular y desarrollaron esta reacción esclerodermiforme en el lugar de la inyección (27). Desde entonces se han publicado en la literatura una treintena de casos, la mayoría de ellos en la década de los 80 y 90 (27-41). En todos ellos la fase inicial suele consistir en placas eritematosas que se sitúan alrededor de los puntos de inoculación, preferentemente en nalgas y muslos, para después convertirse en unos meses en placas esclerosas densas rodeadas de un anillo liláceo. En el caso descrito por Gettler S.L. y cols (40) las lesiones se situaban en el brazo izquierdo extendiéndose desde el hombro hasta el codo.

El periodo de latencia desde la administración del producto hasta la aparición de las lesiones es de unos ocho meses y medio de media, aunque puede variar desde cinco semanas hasta más de un año. Se ha sugerido la necesidad de una dosis mínima de 500 mg, pero en ocasiones han aparecido después de tan sólo 12 mg (39). De forma general, se considera que la dosis puede oscilar desde 30 mg a 2080 mg.

Se reconocen cuatro estadios clínicos e histopatológicos en la esclerosis cutánea inducida por vitamina K<sub>1</sub>: eritema, eritema-pigmentación, esclerodermia establecida y regresión de la esclerodermia.

La clínica se caracteriza por unas placas induradas, que pueden medir desde pocos centímetros hasta más de 15 cm de diámetro, hiperpigmentadas, lisas, brillantes, morfeiformes, con borde eritematovioláceo y bien delimitado, que recuerda al borde lila de la esclerodermia localizada. Siempre se inician localizadas en el punto de inoculación, con tendencia a la extensión centrifuga. Cuando afecta a la región glútea, la distrofia cutánea derivada de tales cambios recuerda a las típicas cartucheras de vaquero o "cawboys" (fig. 2). Pueden aparecer de forma aislada sin lesiones previas (28) o ir acompañadas de otras reacciones locales tipo eczema, incluso ser secuela de una reacción eczematosa o urticariforme grave (27), tardía y prolongada. En su evolución desaparece el borde violáceo, con disminución progresiva de la infiltración desde el centro hasta la periferia de la placa y la pigmentación marrón es sustituida por un tono amarillento. Los pliegues cutáneos reaparecen, aunque puede persistir un cierto grado de atrofia.



Figura 2. Reacción esclerodermiforme. Placas induradas secundarias a la inyección repetida de vitamina K intramuscular, morfología típica de las lesiones en "cartucheras de vaquero" (A, B).

El examen histológico muestra cambios esclerodermiformes, con un importante infiltrado linfohistiocitario de distribución perianexial y perivascular. Progresiva pérdida de unidades pilosebáceas y adelgazamiento del epitelio y tejido adiposo (27, 31, 34, 37, 40). No se aprecian cambios en la membrana basal ni reacción granulomatosa a cuerpo extraño. La esclerosis afecta a toda la dermis y progresivamente al tejido celular subcutáneo. El colágeno se agrupa en haces gruesos y densos con pocos fibroblastos en su interior y a diferencia de la esclerodermia, los haces se observan algo más desorganizados (28) (fig. 3).

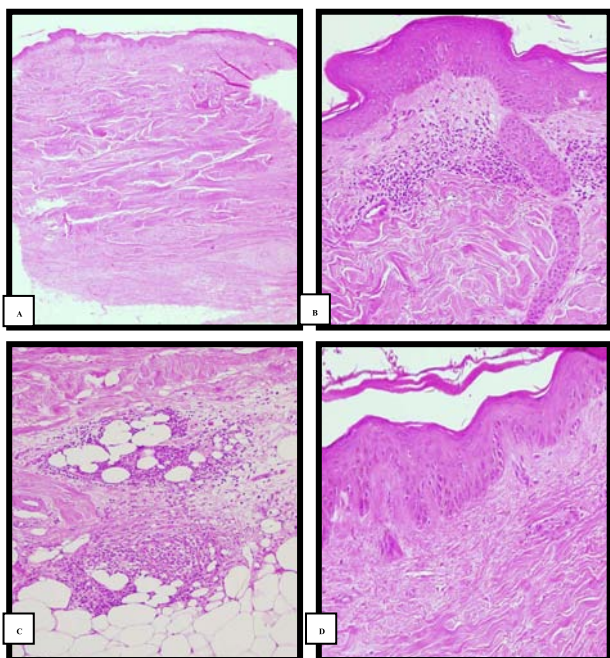


Figura 3: A. Visión panorámica de la esclerosis profunda, empaquetamiento del colágeno en haces gruesos, aumento del espesor de dermis reticular y papilar, con adelgazamiento del tejido adiposo. B, C. Infiltrados linfohistiocitarios alrededor de vasos y restos de estructuras anexiales. El proceso de fibrosis se extiende hasta hipodermis. D. Epitelio adelgazado en ausencia de cambios en la membrana basal. (Hematoxilina-eosina, A x 10, B, C, D x 20).

También se ha descrito la afectación de fascia muscular que representa una extensión en profundidad del proceso esclerosante (32). En el estudio ultraestructural no se han observado las microfibrillas de 40 Å dentro de los haces de colágeno descritas en la esclerodermia (28, 32), sí se han descrito la presencia de microfibrillas de 100 Å sin periodicidad, y se piensa que forman parte del proceso de curación de las lesiones (32). Las fibras elásticas pueden mostrar un aspecto desflecado con lagunas longitudinales (38). La inmunofluorescencia directa es negativa, aunque se ha descrito un caso aislado que presentó depósito lineal de Ig A en la zona de la membrana basal (ZMB) (41). Se trata de un varón de 45 años de edad con colitis

ulcerosa que recibió seis inyecciones de fitomenadiona intramuscular en antebrazo derecho. Los autores consideran que este hallazgo inmunopatológico puede representar un epifenómeno a la lesión cutánea, sin embargo no pueden descartar la posibilidad de una respuesta inmunológica a la medicación o al vehículo del preparado capaz de inducir la formación de anticuerpos frente a un desconocido epitopo de la ZMB.

El estudio de laboratorio no muestra alteraciones específicas, en ocasiones se ha observado un aumento de la IgG, y más raramente de la IgA e IgM (31). Se ha documentado un caso con eosinofilia en sangre periférica por afectación de la fascia muscular (32). No se observan características inmunológicas o sistémicas de esclerodermia.

Aunque el prototipo de pacientes que desarrolla estas lesiones son hepatópatas de origen etílico que reciben vitamina K intramuscular, también se han descrito en otras enfermedades y por vía subcutánea e intravenosa. También se han observado, aunque en menor proporción, en recién nacidos tras la administración de vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido (39).

La evolución es lenta y progresiva y el pronóstico en general malo, porque aunque tienden a la resolución tras un periodo de 12 a 18 meses, prácticamente nunca se consigue la restitución "ad integrum". Las placas se mantienen inalteradas a pesar de interrumpir el tratamiento con la vitamina K, pudiendo persistir incluso más de dos años y en la mayoría de las ocasiones permanece cierto grado de atrofia y pigmentación residual. El diagnóstico diferencial ha de establecerse con otras causas de pseudoesclerodermia. (tabla 4).

Tabla 4. Causas de esclerosis cutáneas localizadas y adquiridas

Enfermedades Metabólicas e Inmunológicas	
Diabetes mellitus insulino dependiente	Fenilcetonuria
Porfiria cutánea tarda	Hipotiroidismos
Síndrome carcinoide	Escorbuto
Lipodermatoesclerosis	Fascitis eosinofílica
Edema gestacional crónico	Amiloidosis primaria
Enfermedad injerto contra huésped crónica	Paraproteinemia
Enfermedades Genéticas	
Pangeria (Sd. Werner)	
Progeria	
Metageria	
Exposiciones ambientales/profesionales	
Tricloroetileno	Sílice
Síndrome tóxico por aceite de colza	Resinas epoxi
Cloruro de polivinilo	Silicona
Pesticidas	Parafina
Fármacos	
Isoniazida	Pentazocina
Bleomicina	L-Triptófano
Valproato sódico	Cisplatino
Sotalol	Carbidopa
Gestágenos de depósito	Vitamina B12

## DERMATITIS DE CONTACTO

Ocurren con menor frecuencia, hay pocos casos descritos aunque fue la primera reacción adversa en documentarse. Los primeros casos publicados de eczema de contacto inducidos por la vitamina K se hicieron en el ámbito laboral y se remontan a la década de los años 1960 (23, 48-51).

Todos los casos han sido ocupacionales, en veterinarios, trabajadores de laboratorios farmacéuticos y explotaciones agropecuaria, que han manipulado productos con derivados sintéticos de la vitamina K (vitaminas  $K_3$  y  $K_4$ ) (Figura 5). Las epicutáneas fueron positivas en todos los pacientes y se encontró un caso que presentó reacción cruzada entre la vitamina  $K_3$  y  $K_4$  (23).

Es de actualidad el uso de la vitamina K en múltiples cosméticos como antiojeras y clarificantes en lesiones purpúricas. Ya han sido publicados en la literatura 6 casos de dermatitis de contacto periorcular con epicutáneas positivas para la vitamina  $K_1$  (52-55). Son las primeras descripciones de reacciones de hipersensibilidad a la vitamina  $K_1$  administrada tópicamente (Figura 4). El uso con fines cosméticos de esta sustancia liposoluble en combinación con otros componentes que pueden resultar también irritantes, como el retinol o la urea, así como la particular localización donde va destinada la administración (contorno de ojos), que favorece una mayor absorción percutánea añadida a la que ya tiene por su liposolubilidad, son factores contribuyentes a la aparición de reacciones de hipersensibilidad y en consecuencia a la dermatitis alérgica de contacto.



Figuras 4. Eczema de contacto secundario a la exposición tópica de Vit K en las manos (A) y contorno de ojos (B).

Se espera que estas reacciones alérgicas aumenten en un futuro por la mayor exposición a estas sustancias, así debemos de tenerla en cuenta como nueva causa de dermatitis periorcular.

## OTROS EFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS

Son frecuentes las reacciones cutáneas localizadas post administración vía intramuscular o subcutánea, del tipo dolor, tumefacción y aumento de la temperatura. Ocurren de forma inmediata a la inyección y son de carácter temporal (60).

En la serie de Sanders y Winkelmann (14), uno de los pacientes presentó una urticaria aguda tras la administración oral de un derivado de la vitamina K.

En otros dos pacientes apareció una erupción máculopapulosa transitoria tras la inyección intramuscular de vitamina  $K_1$  (7, 22).

También se ha descrito la aparición de lesiones eczematosas después de la administración intravenosa de vitamina  $K_1$ , con pruebas intradérmicas positivas para la fitomenadiona (21).

Se ha presentado un paciente en el que los cambios locales en el lugar de inyección de la vitamina K se acompañaban de lesiones papulares foliculares con cambios histológicos de mucinosis folicular. Dichas lesiones se reproducían con el estudio de provocación (61).

Camarasa J.G y Barnadas M. (54) comunicaron el caso de un hombre de 29 años que trabajando en una fábrica de productos farmacéuticos desde hacía sólo 3 semanas desarrolló una enfermedad aguda. El paciente experimentó náuseas, vómitos y escalofríos así como prurito generalizado. Días después comenzó el cuadro eczematoso en cuello y superficie flexural de la muñecas, para después extenderse a miembros superiores e inferiores. El paciente protegía sus manos con guantes pero no utilizaba máscara. La histología fue compatible con eczema y las epicutáneas fueron positivas frente a la vitamina  $K_3$  sodio bisulfuro. El cuadro clínico sugiere que en este caso la sensibilización se desencadenó por inhalación o, mucho menos probable, por ingesta.

El Síndrome Nicolau, también conocido como embolia cutis medicamentosa o necrosis livedoide de la piel, es una muy rara complicación de la inyección intramuscular e intraarticular de diversos fármacos. Recientemente se ha descrito el primer caso tras inyección de vitamina  $K_1$  intramuscular en



un recién nacido prematuro, que desarrolló esta severa reacción sobre su muslo derecho a las 2 horas de su administración (62). Esta manifestación representaría un epifenómeno de la transgresión a los vasos sanguíneos cutáneos, más que una respuesta inmunológica, dada la inmadurez del sistema inmunológico del paciente y las características del proceso. La patogenia del Síndrome Nicolau, aunque no del todo clara, probablemente implica la inyección intraarterial y/o paraarterial y la embolia arterial de las suspensiones viscosas de los medicamentos.

## 5. Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la realización de una buena historia clínica y en la confirmación de la sospecha clínica mediante la identificación del producto a través de las pruebas de inmunología.

Las reacciones cutáneas inducidas por la vitamina K<sub>1</sub> son habitualmente bien manifiestas, de desarrollo especialmente lento y tardío, permaneciendo las lesiones durante mucho tiempo. Este hecho debe ser tenido en consideración al emplear las pruebas de provocación. Por ello, la prueba más extendida y fiable es el empleo de la intradermorreacción con el propio producto, con y sin excipiente. La sensibilidad de la prueba de provocación de tipo prick o la escarificación es inferior.

No existe un consenso amplio acerca de la mejor forma de parchar la vitamina K. Tradicionalmente se ha considerado que la vitamina K<sub>3</sub> a concentraciones del 1% en vaselina es irritante. Por esta razón se recomienda su preparación en vaselina al 0,1% o al 0,01%. La concentración al 0,1% en vaselina es la que De Groot y Frosch recomiendan para la vitamina K en general (K<sub>1</sub>, K<sub>3</sub>, K<sub>4</sub>). Sin embargo, revisando la literatura observamos que con respecto a la vitamina K<sub>1</sub> o fitomenadiona los autores emplean para realizar epicutáneas el producto entero o fitomenadiona al 10% en vaselina (siendo la epicutánea negativa en los individuos control).

En nuestra experiencia, estudiamos a un paciente hepatópata que desarrolló una reacción esclerodermiforme secundaria a la inyección intramuscular de vitamina K<sub>1</sub> y

comprobamos la positividad de las pruebas epicutáneas con el producto entero (Konakion®) y con fitomenadiona al 10% en vaselina. Además, la intradermorreacción fue claramente positiva para 0,1 ml de Konakion® y 0,1 ml de Fitomenadiona a la misma concentración, siendo negativa para el control (0,1 ml de suero fisiológico) y aunque la reacción frente a la inoculación intradérmica se inició de forma inmediata a los 30 minutos, la reacción fue predominantemente tardía y persistente (fig. 5).

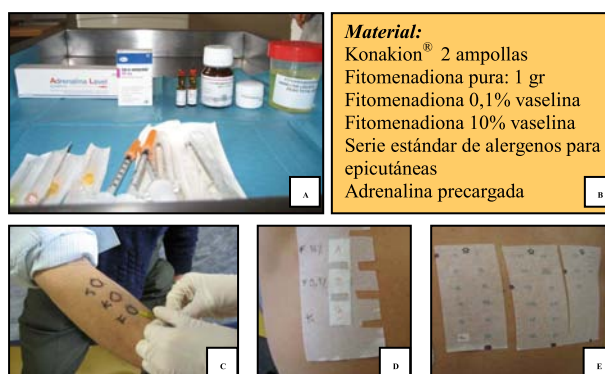


Figura 5: A, B. Material para realizar las pruebas de inmunología en un paciente que presentaba un cuadro de reacción cutánea adversa a Vitamina K<sub>1</sub> intramuscular (Konakion®). C. Intradermorreacción. D, E. Epicutáneas (Fitomenadiona, Konakion y serie estándar).

## 6. Tratamiento

En primer lugar es imprescindible identificar y evitar la exposición a la vitamina K. Respecto a las reacciones eczematosas su manejo es el del eczema, que se tratará fundamentalmente con corticoides e inmunomoduladores tópicos, antihistamínicos orales y cremas emolientes e hidratantes.

El manejo terapéutico de la reacción esclerodermiforme es complejo y en general poco eficaz, puede ser frustrante para el paciente y también para el médico. No responden bien a tratamientos habituales, teniendo muchas de estas reacciones un curso prolongado y con pronóstico variable. Se han propuesto diversos tratamientos, entre los que se incluyen corticoides locales e intralesionales, análogos de Vitamina D, antipalúdicos de síntesis, pentoxifilina, antiinflamatorios no esteroideos, griseofulvina (4, 38). Ninguno ha demostrado eficacia, ya que ésta es difícil de valorar debido a la progresiva y lenta resolución espontánea del cuadro, aunque no siempre es



completa y pueden persistir de forma crónica.

## 7. Conclusiones

Las reacciones cutáneas inducidas por la vitamina K son poco frecuentes y variables en su morfología y presentación, de lo que se deduce que su diagnóstico puede ser fácilmente despreciable si no conocemos y consideramos esta posibilidad. Se relacionan con la vía de administración, se han descrito tanto por vía intramuscular, subcutánea e intravenosa (preferentemente en solución oleosa), como por contacto y manipulación directa de productos que contienen derivados de la vitamina K. Pero lo cierto es, que ocurren con más frecuencia por vía intramuscular y nunca por vía oral, la cual favorece su tolerancia.

Desde el punto de vista patogénico el mecanismo de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T es el que mayoritariamente se ha implicado, aunque con algunas peculiaridades. Por ello, son de gran utilidad las pruebas de alergia para la confirmación clínica del cuadro. La introdermorreacción es considerada la prueba más fiable y debe de realizarse con el propio producto, con y sin excipiente. La sensibilidad de la prueba de provocación de tipo prick o la escarificación parece ser algo inferior.

Conviene resaltar la importancia del nuevo uso de cosméticos que contienen vitamina K y que son capaces de inducir dermatitis de contacto. Dado el mecanismo inmunológico implicado las pruebas de alergia serán de gran ayuda para la confirmación diagnóstica.

En definitiva, los efectos cutáneos adversos de los preparados de la vitamina K deben conocerse y tenerse en cuenta al utilizarse con gran profusión en la actualidad.

## Referencias

1. Clark F. Disorders of metabolism. En: Davies M. Textbook of adverse drug reactions. (tercera edición). Oxford University Press. New York 1985. 371-454.
2. Cohn VH. Vitaminas liposolubles. En: Goodman LS, Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica (quinta edición). Interamericana. México 1978. 1340-1347.
3. Wilkins K., Dekoven J., Assaad D. Cutaneous reactions associated with vitamin K<sub>1</sub>. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 164-168.
4. J. Tercedor, J.M Ródenas y J.C Fernández Roldán. Reacciones cutáneas adversas de los derivados de la vitamina K. *Piel* 1991; 6: 427-432.
5. Gimenez-Arnau A.M, Toll, Pujol R.M. Immediate cutaneous hypersensitivity response to phytomenadione induced by vitamin K1 in skin diagnostic procedure. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 284-294.
6. Lewis JG. Adverse reactions to vitamins. *Adv Drug React Bull* 1980; 82: 296-299.
7. Finkelstein H, Champion MC, Adam JE. Cutaneous hypersensitivity to vitamin K1 injection. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 540-545.
8. Robinson W., Odom RB. Delayed cutaneous reaction to phytonadione. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1790-172.
9. Bullen AW, Miller JP, Cunliffe WJ, Losowsky MS. Skin reactions caused by vitamin K in patients with liver disease. *Br J Dermatol* 1978; 98: 561-565.
10. Joyce JP, Hood AF, Weiss MM. Persistent cutaneous reaction to intramuscular vitamin K injection. *Arch Dermatol* 1988; 124: 27-8.
11. Noguera X, Pujol RM, Pérez García M, Alomar A. Placas eritematosas secundarias a inyecciones de vitamina K1. Boletín informativo del GEIDC 1989; 15: 52-54.
12. Kay MH, Duvic M. Reactive annular erythema after intramuscular vitamin K. *Cutis*; 37: 445-447.
13. Martín-Urda T, Pedragosa R, Huguet P, Vidal J. Toxicodermia por Vitamina K. *Actas Dermosifiliogr* 1988; 79: 639-640.
14. Sanders MN, Winkelmann RK. Cutaneous reactions to vitamin K. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 699-704.
15. Bruynzeel I., Hebeda C.L., Folkers E., Bruynzeel D.P. Cutaneous Hypersensitivity reactions to vitamin K: 2 cases reports and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 78-82.
16. Piguet MMB, Bertheuil F. Accidents cutaneous allergiques provoques par une preparation injectable de vitamine K<sub>1</sub> synthetique. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1964; 71: 486-491.
17. Wong D.A., Freeman S. Cutaneous allergic reaction to intramuscular vitamin K<sub>1</sub>. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 147-152.
18. Sommer S., Wilkinson S.M., Peckham D., Wilson C. Type IV hypersensitive to vitamin K. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 94-96.
19. Moreau-Cabarrot A., Giordano-Labadie F., Bazex J. Cutaneous hypersensitivity at the site of injection of vitamin K<sub>1</sub>. *Ann Dermatol Venerol* 1996; 123: 177-179.
20. Pigatto PD, Bigardi A, Fumagalli M, Altomare GF, Riboldi A. Allergic dermatitis from parenteral vitamin K. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 307-8.
21. Heydenreich G. A further case of adverse skin reaction from vitamin K<sub>1</sub>. *Br J Dermatol* 1977; 97: 697.
22. Barnes HM, Sarkany I. Adverse skin reaction from vitamin K<sub>1</sub>. *Br J Dermatol* 1976; 95: 653-656.
23. Allué Bellosta L, Iñiguez Navarro D,

Peyrí Rey J. Reacción cutánea localizada por vitamina K1 intramuscular. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 217-218.

24. Tuppal R., Tremaine R. Cutaneous eruption from vitamin K<sub>1</sub> injection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 105-106.

25. Lemlich G., Green M., Pheps R., Lebwohl M., Don P., Gordon M. Cutaneous reactions to vitamin K<sub>1</sub> injections. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 345-347

26. Balato N., Cuccurullo F.M., Patruno C., Ayala F. Adverse skin reactions to vitamin K<sub>1</sub>; report of 2 cases. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 341-342.

27. Texier L., Gendre P.H., Gaunthier O., y cols. Hypodermes sclérodermiformes lombo-fessières induites par des injections médicamenteuses intramusculaires associées à la vitamine K<sub>1</sub>. *Ann Dermatol Syphiligr* 1972; 99: 363-371.

28. Pujol R.M., Puig L., Moreno A., Pérez M., De Moragas J.M. Pseudoscleroderma secondary to phytonadione (vitamin K<sub>1</sub>) injections. *Cutis* 1989; 43: 365-368.

29. Larrègue M, Gallet P, de Giacomoni P, Rat JP. Sclérodermie lombo-fessière consécutive à des injections de vitamine K1. *Bull Soc Fr Derm Syphil* 1975; 82: 447-448.

30. Duntze F, Durand JR, Vignes P. Sclérodermie en bande secondaire à des injections de vitamine K1. *Bull Soc Fr Derm Syphil* 1973; 82: 78-79.

31. Derderian C. Les hypodermes sclérodermiformes par la vitamine K1. A propos d'un cas. Thèse médecine (Rouen) 1977; 682: 67.

32. Janin-Mercier A, Mosser C, Souteyrand P, Bourges M. Subcutaneous sclerosis with fasciitis and eosinophilia after phytonadione injections. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1421-1423.

33. Maudit G., Cambazard F., Faure M., Thivolet J. Pseudoscleroderma and scleroderma-like states. *Ann Med Interne (Paris)* 1984; 135: 615-623.

34. Tercedor J, Ramón P, Muñoz Romero F, Ortego N, Linares J, Naranjo R. Reacción escleroderma-like secundaria a inyecciones de fitonadiona (vitamina K1). *Actas Dermosifiliogr* 1990; 81: 223-225.

35. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C, Errett J, Kershner A, Uitto J. Scleroderma-like skin changes, limited joint mobility, and vital capacity changes in diabetes: incidence and clinical correlations in 375 patients with type I diabetes mellitus. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1986; 15: 248-251.

36. Allue Bellosta L., Iniguez Navarro D., Peyrí Rey J. A localized skin reaction caused by intramuscular vitamin K<sub>1</sub>. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 217-218.

37. Guidetti M.S., Vincenzi C., Papi M., Tosti A. Sclerodermatous skin reaction after vitamin K<sub>1</sub> injections. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 45-62.

38. Mosser C, Janin-Mercier A, Souteyrand P. Les réactions cutanées après administration parentérale de vitamine K. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 243-251.

39. Rommel A, Saurat JH. Hypodermite fessière scléroderma-like et injections de vitamine K1 à la naissance. *Ann Pediatr* 1982; 29: 64-66.

40. Gettle S.L., Fung M.A. Off-center fold: indurated plaques on the arms of a 52 years old man.

Diagnosis: Cutaneous reaction to phytonadione injection. *Arch Dermatol* 2001; 137: 957-962.

41. Alonso-Llamazares J, Ahmed I. Vitamin K1 induced localized scleroderma (morphea) with linear deposition of AgA in the basement membrane zone. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998; 38: 322-324.

42. Jean-Pastor M.J., Jean P., Gamby T. Cutaneous manifestations following parenteral vitamin K<sub>1</sub> administration. *Thérapie* 1981; 36: 369-374.

43. Anderson T.H., Hindsholm K.B., Fallingborg J. Severe complication to phytomenadione after intramuscular injection in woman labor. Case report and review of literature. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1989; 68: 381-382-

44. De la Rubia J., Grau E., Montserrat I., Zuazu I., Paya A. Anaphylactic shock and vitamin K<sub>1</sub>. *Ann Intern Med* 1989; 110: 943.

45. Riegert Johnson D.L., Kumar S., Volcheck G. W. A patient with anaphylactoid hypersensitivity to intravenous cyclosporine and subcutaneous phytonadione (vitamin K 1). *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1176-1177.

46. Guy C., Dzviga C., Genot A., Patural P., Ollagnier M. Hypersensitivity to Sintrom, caused by cochineal red A. *Thérapie* 1995; 50: 483-484.

47. Martin J.C. Anaphylactoid reactions and vitamin K. *Med J Aust.* 1991; 155: 851.

48. Martínez-Abad M., Delgado F., Palop V., Morales-Olivas F.J. Vitamin K<sub>1</sub> and anaphylactic shock. *DICP* 1991; 25: 871-872.

49. Havel M., Muller M., Graninger W., Kurz R., Lindemayr H. Tolerability of a new vitamin K<sub>1</sub> preparation for parenteral administration to adults: one case of anaphylactoid reaction. *Clin Ther* 1987; 9: 373-379.

50. Riegert-Johnson D.L., Volcheck G. W. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K<sub>1</sub>): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 400-406.

51. Jirasek L. Occupational contact eczema caused by vitamin K. *Hautartz* 1965; 16: 351-353.

52. Romaguera C., Conde Salazar L., Grimalt F., Mascaró J.M. Occupational dermatitis by contact with vitamin K (observation of two cases). *Actas Dermosifiliogr* 1979; 70: 215-218.

53. Romaguera C., Grimalt F., Conde-Salazar L. Occupational dermatitis from vitamin K<sub>3</sub> sodium bisulfite. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 355-356.

54. Camarasa J.G., Bamadas M. Occupational dermatitis by vitamin K<sub>3</sub> sodium bisulphite. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 268.

55. Dinis A., Brandao M., Faria A. Occupational contact dermatitis from vitamin K<sub>3</sub> sodium bisulphite. *Contact Dermatitis* 1988; 1: 170-171.

56. A. Ramírez Santos, V. Fernández-Redondo, L. Pérez Pérez, J. Concheiro Cao and J. Toribio. Contact Allergy from Vitamins in Cosmetic Products. *Dermatitis* 2008; 19: 154-156.

57. Ruíz-Hornillos FJ, Prieto A, De Castro FJ, et al. Allergy contact dermatitis due to vitamin K1 contained in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 246-247.

58. Serra Baldrich E, Dalmau J, Pla C, Alomar A. Contact dermatitis due a clarifying cream. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 217.

59. Veneziano L, Silvani S, Voudouris A, Tosti A. Contact dermatitis due to topical cosmetic use of vitamin K. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 113-114.

60. Greenblott DJ, Allen MD. Intramuscular injection-site complications. *JAMA* 1978; 240: 542-544.

61. Gómez Barrio MI, España Alonso A, Rocamora Ripoll A, Quirce Gancedo S, Soria Martínez C, Moreno Izquierdo R. Reacción a la vitamina K y Mucinosi folicular. Libro de resúmenes del XIX Congreso de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Alicante 1990. Resumen 370.

62. Koklu E, Sarici S.U, Altun D. Nicolau syndrome induced by intramuscular vitamin K in a premature newborn. *Eur J Pediatr* 2009; 168(12):1541-2.