Rev Argent Cirug 2018;110(2):86-90 http://dx.doi.org/10.25132/raac.v110.n2.1330.es

Prevención de hemorragias en el posoperatorio temprano de cirugía bariátrica. Papel de la vitamina K

Prevention of hemorrhage in the early postoperative period of bariatric surgery. Role of vitamin K

Juan C. Staltari[1], José L. Santos[1], Florencia Giménez[1], Nora A. Fuentes[2], Pablo S. Zalazar[1], M. Verónica Aló[1], Félix A. Nieto[1]

1. Clínica y Maternidad Colón
2. Instituto de Investigaciones Clínicas Mar del Plata

Equipo de Cirugía Bariátrica. Clínica y Maternidad Colón. Mar del Plata. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia: Juan Carlos Staltari jcstaltari@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida. La hemorragia se presenta en el 0,5-5% de las pacientes. La preparación prequirúrgica con dieta líquida y el uso de antibióticos para *Helicobacter pylori* podría alterar el metabolismo de la vitamina K y asociarse a hemorragia.
Objetivo: describir el comportamiento de la concentración de protrombina (basal = B-PT y prequirúrgica = preQ-PT) en estos pacientes.
Material y métodos: se realizó un estudio de cohorte prospectivo donde se comparó la concentración de B-PT (15-180 días previos a la cirugía) y la preQ-PT (24 horas previas a la cirugía).
Resultados: se incluyeron 194 pacientes, de los cuales el 72% (n = 139) fueron mujeres, de entre 19 y 69 años, con BMI (IMC) 45 (33 a 58) y pérdida de peso prequirúrgica del 7% (-2 a 17). El promedio de B-PT fue 91,9% (DE 9,529), el promedio de la preQ-PT fue 81,1% (DE 10,760); descendió un 10,8% (p < 0,001). No hubo diferencias significativas cuando se comparó el comportamiento en la preQ-PT entre los diferentes subgrupos (uso de antibióticos para *Helicobacter pylori*, de acuerdo con la pérdida de peso y en relación con la suplementación de vitamina K); sin embargo, siempre se detectó descenso de la preQ-PT. No hubo ninguna complicación hemorrágica (necesidad de transfusiones o reoperación); tampoco hubo muerte por hemorragias ni eventos tromboembólicos.
Conclusión: realizar dosaje de protrombina 24 horas antes de la cirugía bariátrica permite detectar alteraciones iatrogénicas de la coagulación inducidas por la dieta y el uso de antibióticos.

Palabras clave: *cirugía bariátrica, sangrado por deficiencia de vitamina K.*

ABSTRACT

Background: bariatric surgery is the most efficient treatment for morbid obesity. Bleeding occurs in 0.5-5% of patients. Pre-surgical preparation with liquid diet and the use of antibiotics for Helicobacter pylori could alter the metabolism of vitamin K and be associated with hemorrhage.
Objective: to describe the behavior of the concentration of Prothrombin (basal = B-PT and pre-surgical = preQ-PT) in these patients.
Material and methods: a prospective cohort study comparing B-PT concentration (15-180 days prior to surgery) and preQ-PT (24 h prior to surgery) was performed.
Results: a total of 194 patients were included in the study, with 72% (n = 139) women aged 19-69 years, BMI 45 (33 to 58) and preoperative weight loss of 7% (-2 to 17). The media B-PT was 91.9% (SD 9.529), the media pre-PT was 81.1% (SD 10.760); declined 10.8% (p <0.001). There was no significant difference when comparing the behavior in the preQ-PT among different subgroups (use of antibiotics for Helicobacter pylori, according to weight loss and in relation to vitamin K supplementation), however, there was always a decrease of the preQ-PT. There were no bleeding complications (need for transfusions or re-intervetion), nor was there death for bleeding or thromboembolic events.
Conclusion: prothrombin measurement 24 hours before bariatric surgery allows the detection of iatrogenic coagulation alterations induced by diet and the use of antibiotics.

Keywords: *bariatric surgery, vitamin K deficiency bleeding.*

Recibido el 02 de octubre de 2017
Aceptado el 01 de diciembre de 2017

ID ORCID: Juan C. Staltari, 0000-0001-8735-3009; José L Santos, 0000-0001-6739-5156; Florencia Giménez, 0000-0002-4968-3821; Nora A Fuentes, 0000-0002-4893-3374; Pablo Zalazar, 0000-0003-3477-5413; M. Verónica Aló, 0000-0001-6250-0172; Félix A. Nieto, 0000-0003-0060-55.

Introducción

La obesidad se define por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Es una enfermedad crónica que afecta a niños y adultos en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay aproximadamente 500 millones de adultos afectados por esta enfermedad. La obesidad mórbida se define por IMC ≥ 40 kg/m² [1].

La cirugía bariátrica se ha convertido en el tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida[2]. El primer procedimiento bariátrico se realizó a principios de los años cincuenta[3] y sus resultados mejoraron a medida que las técnicas laparoscópicas fueron perfeccionándose. Para el año 2008 el 90% de las de estas se realizaron mediante laparoscopia[4]. Según el informe de la Sociedad Americana de Cirugía Metabólica y Bariátrica, 196 000 cirugías bariátricas se realizaron durante el año 2015. El *bypass* en Y Roux representó el 80% de todos los procedimientos realizados principalmente a través de la laparoscopia[5]. La cirugía bariátrica laparoscópica tiene una mortalidad posoperatoria asociada del 0,2%, mientras que para la cirugía bariátrica abierta se informa el 0,5%[6].

El sangrado es una complicación potencial de cualquier procedimiento quirúrgico, lo que representa un desafío para el cirujano y el anestesista. Cuanto mayor y más compleja es la cirugía, mayor es el potencial de sangrado severo inesperado[7]. Los informes en cirugía bariátrica de complicaciones hemorrágicas (0,5 a 5%) revelan más estadía hospitalaria (4,8 vs. 3 días, p < 0,001) (2, 8-11) y mayor mortalidad (7,1 frente al 0,9%, p < 0,001)[10,11].

Algunas revisiones acerca de hemorragia intraoperatoria y posoperatoria temprana señalan que el 75 al 90% de toda hemorragia es de naturaleza técnica. Sin embargo, en algunos casos, las coagulopatías adquiridas o congénitas pueden al menos favorecer, si no directamente causar, el sangrado[7]. Aunque no hay directrices específicas para este tipo de cirugía, la evidencia disponible para otras cirugías importantes se ha transferido a este procedimiento[12]. Ciertos protocolos como el de la Cleveland Clinic incorporan un amplio conjunto de estudios de laboratorio que incluyen los parámetros de coagulación[13].

Por lo general, a los pacientes se les hace evaluación de la coagulación en los últimos tres meses previos a la cirugía, durante el período de elegibilidad y fase de preparación que incluye la evaluación endoscópica y la dieta. En este período, por diferentes mecanismos fisiológicos, el metabolismo de la vitamina K puede modificarse y, por lo tanto, la prueba de coagulación podría dar una falsa idea del "verdadero estado de coagulación" para el momento de la cirugía.

La vitamina K es vital en el proceso de coagulación: regula la síntesis de protrombina o factor II, y los factores de coagulación VII, IX y X. La coagulación normal depende, entre otras cosas, del nivel de vitamina K, que se mide rutinariamente antes de la cirugía a través de la prueba de protrombina (PT)[14]. La PT evalúa la integridad de las vías extrínsecas y comunes. El tiempo de coagulación *in vitro* se mide después de la adición del reactivo PT, que contiene tromboplastina (fosfolípidos con factor tisular) y calcio, a plasma citratado. Su uso principal es la monitorización de anticoagulantes y la detección de trastornos hemorrágicos adquiridos (especialmente la coagulación intravascular diseminada, la enfermedad hepática y la deficiencia de vitamina K)[15]. Si el nivel de PT es inferior al 70%, los procedimientos bariátricos se aplazan hasta que los niveles se normalizan[14].

Hay tres fuentes de vitamina K: K1 o philloquinona, que se encuentra en los alimentos de hoja verde que contienen clorofila; K2 o menaquinona, producida por las bacterias del intestino delgado y K3 o menadiona, que es una forma sintética. Debemos destacar que la forma K1 se absorbe solo cuando los lípidos están presentes[14,16]. Entre las recomendaciones habituales con el fin de prevenir las complicaciones quirúrgicas tempranas, todos los pacientes siguen una dieta líquida 15 días antes del procedimiento bariátrico. Las dietas líquidas carecen de los componentes necesarios para absorber la vitamina K1 (verduras verdes y grasas) y pueden contribuir a la deficiencia de vitamina K1[17, 18]. La evaluación gástrica endoscópica también es un procedimiento de rutina; los pacientes con infección por *Helycobacter pylori* se someten a tratamiento antibiótico y de esta forma pueden afectar la producción de vitamina K2, debido a la destrucción de la flora intestinal[19].

Estas dos intervenciones afectan la fisiología normal de la disminución de la absorción/producción de vitamina K y, por lo tanto, los valores de protrombina. Hasta donde sabemos, no hay en la bibliografía recomendaciones específicas sobre la administración de vitamina K a pacientes en preparación para cirugía bariátrica.

El objetivo de este estudio es describir la variación de la protrombina durante el período previo al procedimiento quirúrgico y el efecto de la administración de vitamina K en pacientes candidatos a cirugía bariátrica.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, descriptivo y analítico en la ciudad de Mar del Plata. En el Departamento de Cirugía Metabólica y Bariátrica, perteneciente a una clínica privada de la ciudad, se han realizado entre 2007 y 2016 un total de 510 procedimientos bariátricos: 465 *bypass* gástricos y 45 gastrectomías en manga.

Para evaluar el metabolismo de la vitamina K se realizó este estudio con pacientes incluidos en el período 2009-2012.

El presente protocolo se ajusta a los principios de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y adhiere a los preceptos establecidos por la Declaración de Helsinki. El estudio fue implementado siguiendo las normativas presentes en la Guía para Investigaciones en Salud Humana vigentes (Resolución 1480/11, Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación y Ley 25.326/00 de protección de datos personales).

Se incluyeron 194 pacientes en forma consecutiva, mayores de 18 años, sometidos a cirugía bariátrica desde 2009 hasta 2012. Como parte de la evaluación prequirúrgica de los pacientes se realiza una serie de estudios de laboratorio y de imágenes, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas[12, 13, 20]. También se realizan una endoscopia gastrointestinal superior, detección de *Helicobacter pylori* y tratamiento antibiótico, si está indicado.

Para describir el comportamiento de la vitamina K en el período de la evaluación prequirúrgica y el día de la cirugía (en ocasiones hasta 3 meses antes), decidimos comparar la protrombina (PT) basal (prueba de período preoperatorio) y la PT en las 24 horas antes de la cirugía.

Los niveles basales de protrombina (B-PT) se midieron 30 a 180 días antes de la cirugía. Se obtuvo un nivel de protrombina prequirúrgica (preQ-PT) 24 horas antes del procedimiento. Se utilizó el método coagulométrico con soluplastina (tromboplastina cálcica), y los resultados se expresaron en porcentaje (%) (valores normales de 70 a 110%). Para garantizar la reproducibilidad, los estudios de precisión se realizaron siguiendo el protocolo NCCLS EP5-A (Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico).

Se registraron eventos hemorrágicos que requerían transfusión o reoperación según el criterio del equipo tratante, así como trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (PE) y muerte.

También se consideraron otras variables como comorbilidades: IMC, pérdida de peso en la preparación preoperatoria (reducción del peso corporal después de la dieta líquida), uso de antibióticos para el tratamiento de *Helicobacter pylori*, esteatosis hepática (US), sexo y edad.

Durante el período de inclusión hubo cambios en la dieta de preparación prequirúrgica y la administración de 10 mg/día de vitamina K por vía oral comenzó en los 5 días previos a la cirugía. Estos pacientes fueron analizados como un subgrupo.

Todos los pacientes recibieron profilaxis con heparina y bolsas de compresión neumáticas para prevenir la enfermedad tromboembólica.

Para el análisis estadístico, la concentración de protrombina fue considerada como una variable continua. Las variables continuas se describieron como media (desvío estándar) o mediana (rango intercuartil). Las proporciones, como valor absoluto y porcentaje (%). Las variables continuas se compararon con la prueba t o las pruebas no paramétricas para datos pareados, según distribución. Las variables categóricas se compararon con la prueba del chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El *software* estadístico XLSTAT 2009.3.02® se utilizó para el análisis.

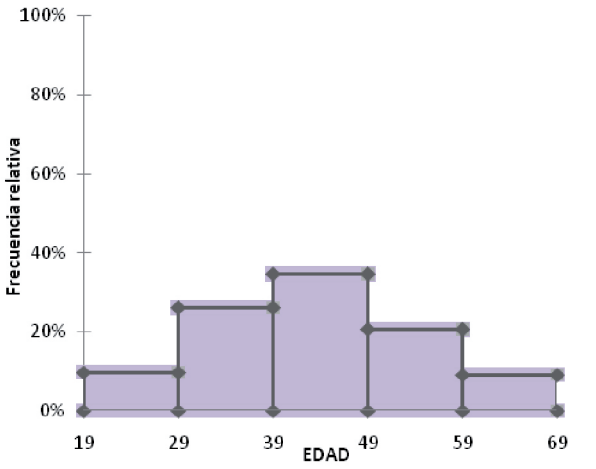
Resultados

Un total de 194 pacientes fueron inscriptos, 72% (n = 139) de ellos mujeres, entre 19 y 69 años. La mayoría de las cirugías se realizaron en pacientes de 39 a 49 años (Fig. 1). Las características basales se muestran en la tabla 1. El IMC de los pacientes está representado en la figura 2.

En cuanto a los niveles de PT, se encontró que los valores de preQ-PT disminuyeron 11,1% (media 10,8) en comparación con el nivel basal ($p < 0,001$) (Fig. 3A y B). Este comportamiento fue similar en todos los análisis de subgrupos (Tabla 2).

Los pacientes que recibieron vitamina K por vía oral tuvieron una disminución menor, estadísticamente no significativa, en PT.

FIGURA 1



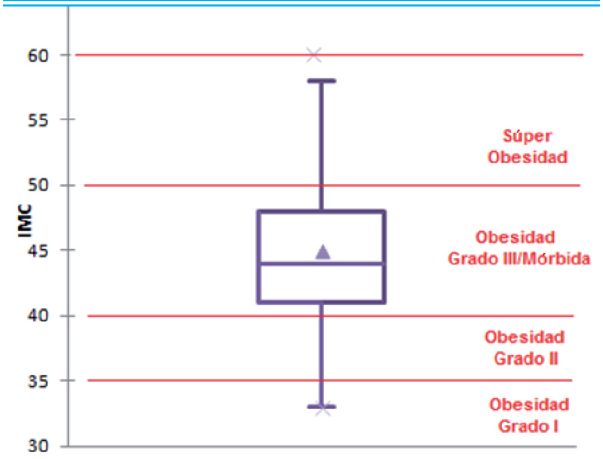
Distribución de acuerdo con la edad en años (n = 194)

TABLA 1

Características basales

Edad (años, mediana y rango)	44 (19 - 69)
Sexo femenino, n (%)	139 (72)
BMI (mediana y rango)	45 (33 - 58)
Porcentaje de pérdida de peso (kg, mediana y rango)	7 (2 - 17)
Recibieron vitamina K, n (%)	69 (35)
Helicobacter pylori, n (%)	66 (34)
Insulinorresistencia, n (%)	95 (49)
Diabetes, n (%)	39 (20)
Hipertensión arterial, n (%)	79 (40)
Hígado graso, n (%)	124 (63)
Dislipidemia, n (%)	81 (42)
Hipotiroidismo, n (%)	39 (20)
Índice cintura/cadera > normal, n (%)	175 (90)

FIGURA 2



Distribución de acuerdo con el IMC

TABLA 2

Comparación de valores de protrombina basales y prequirúrgicos

	Basal*	Prequirúrgica*	p
Caída del tiempo de protrombina (n=194)	91,9 (±9,5)	81,1 (±10,8)	<0,0001
Subgrupo con suplemento vit K (n=66)	93,5 (±7,9)	83,1 (±9,8)	<0,0001
Subgrupo con ATB (n=80)	92,9 (±9,04)	80,6 (±9,9)	<0,0001

*Promedio ±DS

El subgrupo de pacientes que recibieron vitamina K por vía oral tuvo una disminución menor de preQ-PT que aquellos que no recibieron vitamina K, pero no fue estadísticamente significativa (83,064% vs. 80,847%, p 0,223).

Los pacientes que habían sido tratados para la infección por *H. pylori* también tuvieron una caída en los niveles de preQ- PT, pero no fueron estadísticamente significativos (80,574 vs. 82,090, p 0,427).

Tampoco hubo diferencias significativas en el nivel de preQ-PT cuando se consideró la cantidad de pérdida de peso (83% frente a 81,13%, p 0,771).

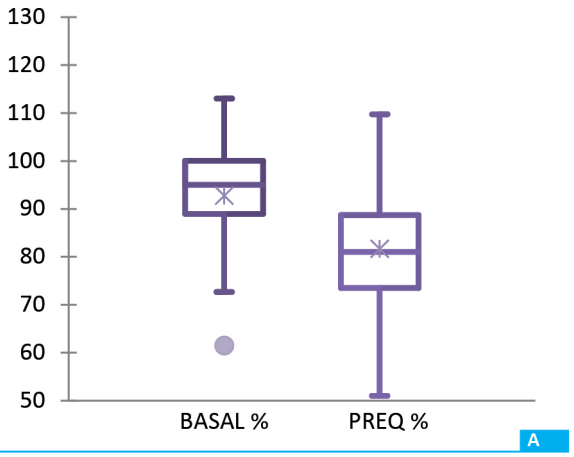
Solo 96 pacientes tuvieron una descripción de la presencia o no de esteatosis hepática en la ecografía. Tanto los pacientes que recibieron vitamina K (n = 43) como los que no la recibieron (n = 23) registraron una disminución en preQ-TP (10,5% vs. 9,5%). Sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue significativa.

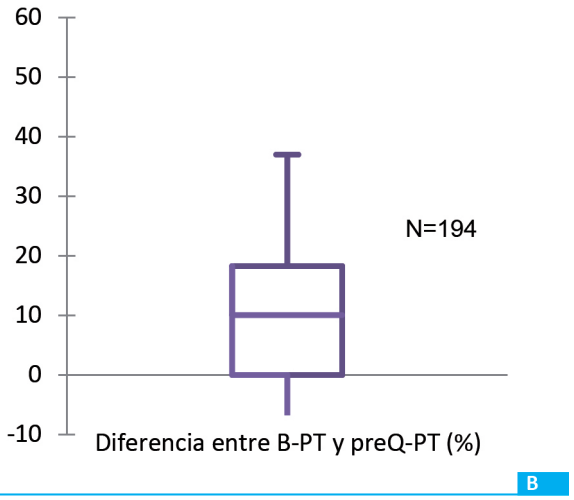
Durante este estudio se suspendieron 4 cirugías por un nivel de preQ-PT inferior al 70%. Ningún paciente tuvo que ser readmitido a una cirugía hemorrágica, ninguno requirió transfusiones, y no hubo episodios de TVP.

Discusión

Una de las principales complicaciones descriptas después de la cirugía bariátrica son los trastornos

FIGURA 3





Comportamiento de PT basal y preguirúrgica. A: comparación porcentual de los valores basales y prequirúrgicos. B: diferencia porcentual entre los valores basales y prequirúrgicos. PT, tiempo de protombina

de la coagulación. Se especula que esta complicación podría estar relacionada con la disminución de los niveles de protrombina, relacionados con la disminución de ingesta o la producción de vitamina K pobre.

La dieta previa a la cirugía bariátrica excluye comidas altas en vitamina K, además carece de grasa, lo cual impide la absorción de la vitamina K1. Por otro lado, la administración de antibióticos para erradicar *Helicobacter pylori* elimina la producción de vitamina K2 por la flora intestinal endógena. Este camino por dos vías genera un déficit iatrogénico de vitamina K en el período preoperatorio en este grupo de pacientes. Dado que es necesaria para la producción de factor II, su déficit conduce a una disminución de la concentración de protrombina, que a su vez puede generar coagulopatías en el posoperatorio[14,19,21].

En nuestro estudio se controló la reducción de la protrombina prequirúrgica mediante la evaluación de su nivel el día antes de la cirugía y su corrección, en

caso de ser necesario, a través de la administración de vitamina K3. Mediante el seguimiento de la disminución del nivel de protrombina antes de la cirugía y el efecto de la suplementación con vitamina K3, pudimos evitar complicaciones hemorrágicas en nuestro grupo de pacientes, hasta el punto de que no requirieron ni cirugía ni transfusiones de glóbulos rojos. Hasta donde sabemos, ningún informe ha abordado esta cuestión. Se detectó una reducción de los niveles de protrombina en el grupo de pacientes evaluados.

En nuestro estudio se consideraron recomendaciones para otros procedimientos quirúrgicos: valores de protrombina superiores al 70% para minimizar el riesgo de sangrado en cualquier procedimiento quirúrgico programado. Tomando en consideración las recomendaciones actuales se procedió a suplementar con vitamina K a todos los pacientes en los que se detectó menos del 70%, hasta que se logró este objetivo; o de lo contrario se suspendió o reprogramó la cirugía[12,13,15].

Se observó que el subgrupo de pacientes con mejor adherencia a la dieta que experimentó una mayor pérdida de peso, concomitantemente tuvo una mayor reducción en los niveles de protrombina, probablemente debido a una mayor disminución de la concentración de vitamina K1. Este hallazgo no fue estadísticamente significativo, pero podría atribuirse al poder limitado del estudio (n pequeño) para detectar esa diferencia.

De manera similar, el subgrupo de pacientes que recibieron antibióticos mostró una mayor reducción en la concentración de preQ-PT que el grupo que no los recibió, probablemente debido a niveles más bajos de vitamina K2.

Finalmente, comparamos el subgrupo de pacientes que recibieron suplementación con vitamina K3, en los 5 días previos al procedimiento, con la población que no la recibió. Encontramos que el primer grupo tenía mayores niveles de protrombina prequirúrgica que el grupo sin suplementación de vitamina K3.

La suplementación con vitamina K3 en el período previo a la cirugía probablemente corrige la deficiencia iatrogénica de las vitaminas K1 y K2. Sin embargo, creemos que el tamaño de la muestra fue insuficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre estos dos subgrupos de pacientes.

Conclusión

La PT en las 24 horas previas a la cirugía bariátrica puede detectar trastornos iatrogénicos de la coagulación inducidos por la dieta y los antibióticos. La administración preventiva de vitamina K mejora los niveles de protrombina, pero se necesitan más investigaciones para determinar la dosis óptima y la ruta de reposición de la vitamina K.

Referencias bibliográficas

1. Website [updated 2017/8/22017/8/2]. Available from: http://www.wint/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
2. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, Arango A, Cole CJ, Lee SJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg. 2001; 234(3):279-91.
3. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. Gastroenterology. 2007;132(6):2253-71.
4. Nguyen NT, Masoomi H, Magno CP, Nguyen XM, Laugenour K, Lane J. Trends in use of bariatric surgery, 2003-2008. J Am Coll Surgeons. 2011; 213(2):261-6. Epub 2011/06/01. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.030. PubMed PMID: 21624841.
5. Pratt GM, Learn CA, Hughes GD, Clark BL, Warthen M, Pories W. Demographics and outcomes at American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Centers of Excellence. Surg Endosc. 2009; 23(4):795-9.
6. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surgery. 2007;142(4):621-35.
7. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G (editors). Pathophysiology of bleeding in surgery. Transplantation proceedings. Philadelphia: Elsevier; 2006.
8. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Yenumula P, Rogula T, Brethauer SA, Schauer PR. Incidence and management of bleeding complications after gastric bypass surgery in the morbidly obese. Surg Obes Relat Dis: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2012; 8(6):729-35. Epub 2011/07/30. doi: 10.1016/j.soard.2011.05.011. PubMed PMID: 21798818.
9. Ferreira LE, Song LMWK, Baron TH. Management of acute postoperative hemorrhage in the bariatric patient. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011; 21(2):287-94.
10. Dick A, Byrne TK, Baker M, Budak A, Morgan K. Gastrointestinal bleeding after gastric bypass surgery: nuisance or catastrophe? Surg Obes Relat Dis. 2010; 6(6):643-7.
11. Higa KD, Boone KB, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1,040 patients-what have we learned? Obesity Surgery. 2000; 10(6):509-13.
12. Tariq N, Chand B. Presurgical evaluation and postoperative care for the bariatric patient. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011; 21(2):229-40. Epub 2011/05/17. doi: 10.1016/j.giec.2011.02.010. PubMed PMID: 21569975.
13. Eldar S, Heneghan HM, Brethauer S, Schauer PR. A focus on surgical preoperative evaluation of the bariatric patient--the Cleveland Clinic protocol and review of the literature. The surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland. 2011; 9(5):273-7. Epub 2011/08/17. doi: 10.1016/j.surge.2011.04.002. PubMed PMID: 21843822.
14. Dôres SMC, Paiva SAR, Campana ÁO. Vitamina K: metabolismo e nutrição. Revista de Nutrição. 2001; 14:207-18.
15. Chee Y, Crawford J, Watson H, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. Brit J Haematol. 2008; 140(5):496-504.
16. Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K1) in man. Vitam Horm. 1974; 32:513-42. Epub 1974/01/01. PubMed PMID: 4617407.
17. Cassie S, Menezes C, Birch DW, Shi X, Karmali S. Effect of preoperative weight loss in bariatric surgical patients: a systematic review. Surg Obes Relat Dis. 2011; 7(6):760-7.
18. Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, van Dielen F, Wiezer R, Janssen I, et al. Preoperative very low-calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass: a randomized multicenter study.ArchSurg (Chicago, Ill : 1960). 2011; 146(11):1300-5. Epub 2011/11/23. doi: 10.1001/archsurg.2011.273. PubMed PMID: 22106323.
19. Allison P, Mummah-Schendel L, Kindberg C, Harms C, Bang N, Suttie J. Effects of a vitamin K-deficient diet and antibiotics in normal human volunteers. J Lab Clin Med. 1987; 110(2):180-8.
20. Buchwald H, Ikramuddin S, Dorman RB, Schone JL, Dixon JB. Management of the Metabolic/Bariatric Surgery Patient. Am J Med. 2011; 124(12):1099-105. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.035.
21. Shearer M. Vitamin k. The Lancet. 1995; 345(8944):229-34.